REAKTIONSBEDINGUNGEN UND WIRKSAMKEIT EINES "UNIVERSALANTIDOTS" UND SEINER KOMPONENTEN AKTIVKOHLE, TANNIN UND MAGNESIA USTA

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Julius-Maximilians-Universität
zu Würzburg

vorgelegt von
Peter Kreutzer
aus Dessau

Würzburg 1967

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544724_0027

REAKTIONSBEDINGUNGEN UND WIRKSAMKEIT EINES "UNIVERSALANTIDOTS" UND SEINER KOMPONENTEN AKTIVKOHLE, TANNIN UND MAGNESIA USTA

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Julius-Maximilians-Universität
zu Würzburg

vorgelegt von
Peter Kreutzer
aus Dessau

Würzburg 1967

Referent: Professor Dr. D. Henschler

Korreferent: Professor Dr. C.H. Brieskorn

Eingereicht am: 30. Mai 1967

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Juli 1967

Doktordiplom am: 6. 9. 67

UNIV. LEIDEN BIBL.

Herrn Professor Dr. Dr. W. Neumann, der mir das Thema der vorliegenden Arbeit überließ und an dessen Institut ich den ersten Teil meiner Arbeit durchführen konnte, möchte ich dankbar ein ehrendes Gedenken widmen.

Herrn Professor Dr. D. Henschler gilt mein besonderer Dank für die Übernahme des Themas, die großzügige Förderung meiner Arbeit, das mir entgegengebrachte Verständnis und nicht zuletzt für die angenehmen Arbeitsbedingungen an seinem Institut.

Herrn Professor Dr. C.H. Brieskorn möchte ich für die freundliche Übernahme des Korreferates danken.

Herrn Professor Dr. J. Riehl danke ich für wertvolle Anregungen und die Beratung in analytischen Fragen.

MEINEN LIEBEN ELTERN UND MEINER FRAU

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. ALLGEMEINER TEIL

I. Einleitung 1

II. Wirkungsstärke von Kohle, Tannin, Magnesia usta und ihrer Gemische in vivo 4

1. Alkaloide 5

2. Verschiedene Stoffe (Insektizide, Antipyretika, Hypnotika, Arsenik, Nitrobenzol) 9

3. Sublimat und Cantharidin 11

III. Pufferungsvermögen des "Universalantidots" in vitro und in vivo 15

1. Säurebindung und Pufferung durch "Universalantidot" in vitro 15

2. Die aktuelle Reaktion im menschlichen Magen nach Eingabe von "Universalantidot" 16

IV. Verhalten der Komponenten des "Universalantidots" in vitro 19

1. Kohle/Tannin 19

a. Adsorption von Tannin an Kohle 19
b. Adsorption von Methylenblau an Kohle/Tannin (2 : 1) 21

2. Tannin/Magnesia usta 23

3. Kohle/Magnesia usta 23

4. Kohle/Tannin/Magnesia usta 25

a. Verhalten der drei Komponenten untereinander 25
b. Adsorption von Phenobarbital-Natrium an "Universalantidot" und Kohle 26

V. pH-Wert und Ausmaß der Antidotwirkung 28

1. Einfluß der aktuellen Reaktion auf die Resorption von Giften aus dem Magen-Darmtrakt 30

2. Einfluß des pH-Wertes auf die Adsorptionskapazität der Kohle 35

Seite

VI. Folgerungen für die praktische Vergiftungstherapie 44

B. Zusammenfassung 47

C. EXPERIMENTELLER TEIL

I. Pharmakologische Prüfung 50
1. Versuchstiere 50
2. Versuchsanordnung 50
3. Verabfolgung der Gifte und Antidote 52
4. Bestimmung der LD 50 52
5. Untersuchungen mit der "Heidelberger Kapsel" (Pharmakologische Prüfungen am Menschen) 53

II. Beschreibung der verwendeten Stoffe 54
1. Antidote 54
2. Giftstoffe 55

III. Herstellung der Lösungen und Suspensionen 57
1. Lösungen 57
2. Suspensionen 58

IV. Bestimmungsmethoden 58
1. Tannin 58
2. Methylenblau 59
3. Phenobarbital 59

V. Prüfung der Adsorption von Alkaloiden an Aktivkohle bei verschiedenem pH 61
a. Versuchsanordnung 61
b. Bestimmung der Alkaloide 61

D. Literaturverzeichnis 64

ANHANG A: Historischer Abriß der Vergiftungsbehandlung mit Antidoten und Antidotgemischen vom Altertum bis zum 19. Jahrhundert I

ANHANG B: Das "Universalantidot" und seine Komponenten IX

ANHANG C: Tabellarische Zusammenstellung der Toxizitätsversuche XXV

A. ALLGEMEINER TEIL

I. EINLEITUNG

Akute Vergiftungen entstehen zum weit überwiegenden Teil durch Aufnahme der Gifte per os. Das Schicksal des Vergifteten entscheidet sich dabei in den meisten Fällen mit der Geschwindigkeit und dem Ausmaß der Aufnahme des Giftes über die Magen- und Darmwand. Vordringlichstes Ziel der Behandlung von peroralen Vergiftungen ist es daher, den Giftstoff von der Resorption abzuhalten. Gelingt nicht rechtzeitig die Entfernung durch Magenspülung oder Erbrechen, so bleibt nur noch die Bindung bzw. Inaktivierung der Giftstoffe auf chemischem und/oder physikalischem Wege. Die Geschichte von Medizin und Chemie weiß von den frühesten Anfängen an über die Eingabe von Antidoten bei solchen Ingestionsvergiftungen zu berichten. Die Beschäftigung mit der Entwicklung solcher Antidote hat der Heilkunst und der Chemie bis ins letzte Jahrhundert hinein wesentliche Impulse vermittelt (historischer Überblick: Anhang A).

Zu Beginn dieses Jahrhunderts hat sich Aktivkohle als Mittel zur Bindung von Giften im Magen-Darmkanal zunehmend durchgesetzt. Ihre Einsatzmöglichkeiten sind fast universell. Demgegenüber wird in Deutschland, erstmals vor 10 Jahren, ein sog. "Universalantidot" empfohlen (44). Es enthält auf 2 Teile Aktivkohle 1 Teil Tannin und 1 Teil Magnesia usta. Dem liegt der Gedanke zugrunde, neben der Adsorption von Giftstoffen an Kohle noch die alkaloidfällenden Eigenschaften der Gerbsäure und die Neutralisationsfähigkeit von Magnesiumoxid gegenüber Säuren auszunutzen. Dieses Gemisch ist nicht nur zum Einsatz bei bekannten, sondern insbesondere auch zur Anwendung bei nicht bekannten Giftstoffen propagiert worden. In den angelsächsischen Ländern, in denen auch der Ursprung dieses "Universalantidots" zu

suchen ist, nennen die einschlägigen Monographien die Dreierkombination in der Regel an erster Stelle [x]. Auch in Deutschland wird in den letzten Jahren das Antidotgemisch in zunehmendem Maße eingesetzt (5, 9, 22, 24). 1966 empfiehlt das Giftinformationszentrum der Schweizerischen Apothekerschaft das "Antidotum universale" vor allen anderen Gegenmitteln an erster Stelle (7), im selben Jahr schlägt SCHMIDT-WETTER im "Vademecum für Pharmazeuten" das Gemisch als wichtiges Mittel zur ersten Hilfe bei Vergiftungen vor (54). Eine ausführliche Darstellung von Entwicklung und Bedeutung des "Universalantidots" und seiner Komponenten findet sich im Anhang B.

Experimentelle Untersuchungen über das "Universalantidot" fehlten bis zu Beginn der vorliegenden Arbeit im pharmazeutischen und medizinischen Schrifttum. Im Hinblick auf die ausgedehnte Verwendung des Antidotgemisches nicht nur in angelsächsischen Ländern (in den USA ist es in wenigstens drei Spezialitäten im Handel), sondern auch in Deutschland, wo es in der meist benutzten Monographie über Vergiftungsbehandlung (44) vor allen anderen genannt wird, scheint eine Überprüfung der Wirksamkeit dringend angezeigt.

Mir war die Aufgabe gestellt, die Entgiftungsfähigkeit des "Universalantidots" mit pharmakologischen und chemischen Methoden zu ermitteln und mit der entgiftenden Potenz seiner Komponenten, insbesondere der Aktivkohle zu vergleichen.

Beim ersten Überblick scheint die Aufgabe mit der Feststellung des in vitro-Bindungsvermögens der Antidote und des Gemisches gelöst. Die eingehendere theoretische Vorprüfung zeigt indessen, daß bei der Entgiftung in vivo, d.h. im tierischen Organismus, noch eine Reihe anderer, im einzelnen nicht zu übersehender Parameter ins Spiel tritt.

---

[x] Literaturnachweis: 2, 3, 10, 11, 16, 23, 25, 29, 34, 37, 38, 41, 49, 55, 58.

So ist bereits von WIECHOWSKI (64) gezeigt worden, daß die Adsorption von Giftstoffen an Kohle in vivo als reversibler Vorgang aufzufassen ist; mit der Resorptionsfähigkeit der Magen-Darmwand wird das reine Adsorptionsgleichgewicht zwischen Giftstoff und Kohle gestört. Es kommt hinzu, daß die Wasserstoffionenkonzentration die Adsorption von Giftstoffen an Kohle einerseits (1), die Fällbarkeit von Alkaloiden durch Gerbsäure andererseits (63) erheblich beeinflussen kann. Die gleichen Faktoren wirken sich aber auch auf die Resorbierbarkeit von Fremdstoffen aus. Es besteht ein grundsätzlicher Unterschied zwischen der Resorption aus dem sauren Mageninhalt und der aus dem alkalischen Darmsaft; schwache Säuren werden bereits über die Magenschleimhaut aufgenommen, während schwache Basen besser über die Darmwand penetrieren. Fernerhin vermag Tannin über den gerbenden Effekt an der Schleimhautoberfläche die Resorption von Fremdstoffen erheblich zu vermindern. Schließlich wird das Ausmaß der Entgiftung durch ein Antidot nicht allein von der Bindung der Giftstoffe im Magen-Darmkanal, die verbleibende Giftwirkung nicht nur von der nicht gebundenen Giftmenge bestimmt. Vielmehr ist die aus diesem nicht gebundenen Rest entstehende Giftwirkung die Resultante aus der Resorptions- und Eliminationsgeschwindigkeit. Beide variieren von Giftstoff zu Giftstoff in weiten Grenzen.

In welchem Maße die genannten Faktoren in vivo miteinander konkurrieren, kann nicht vorhergesehen werden. Eine rationelle Bearbeitung des gestellten Problems wird deshalb von der Feststellung der Entgiftungsfähigkeit der Antidote in vivo ausgehen und versuchen, die gefundenen Größen durch die in vitro-Bindungskapazitäten zu erklären. Da das besondere Anliegen der vorliegenden Arbeit die Überprüfung des Dreiergemisches aus Kohle, Tannin und Magnesia usta ist, sind die Reaktionsmöglichkeiten innerhalb dieses Systems noch besonders zu prüfen.

II. WIRKUNGSSTÄRKE VON KOHLE, TANNIN, MAGNESIA USTA UND IHRER GEMISCHE IN VIVO

Aktuellstes Kriterium zur Beurteilung von Giftwirkungen und deren Beeinflußbarkeit ist die Mortalität. Zur Erarbeitung statistisch stichfester Maßzahlen benötigt man ein größeres Tierkollektiv. Das praktikabelste Versuchstier ist die Maus, die sich auch noch aus anderen Gründen für die Prüfung von Giftwirkungen bei peroraler Stoffzufuhr eignet: Die Gifte und auch die Antidote lassen sich gut in den Magen einbringen. Da die Maus zum Brechakt nicht befähigt ist, kommen die Giftstoffe und Antidote auch verlustlos zur Wirkung. Schließlich gewährleistet der Einsatz des kleinen Versuchstiers eine sichere Hantierung und Beherrschung auch größerer, gleichzeitig angesetzter Versuche.

Das Ausmaß der Entgiftung wird aber noch wesentlich vom Zeitpunkt der Antidotgabe bestimmt. Im praktischen Vergiftungsfalle wird man in der Regel das Gegengift erst nach Einsetzen der ersten Vergiftungssymptome verabfolgen können. Eine verspätete, also "therapeutische" Anwendung des Antidots gestattet aber keine Vergleiche der Entgiftungswirksamkeit bei verschiedenen Giftstoffen; denn die unterschiedlichen Übertrittszeiten der aufgenommenen Gifte vom Magen in den Darm einerseits, die unterschiedlichen Resorptionsgeschwindigkeiten über Magen und Darm andererseits liefern keine Basis eines echten Vergleichs. Aus diesem Grunde erhalten die Versuchstiere in den im folgenden beschriebenen Versuchen zunächst das Antidot und genau 30 sec später den Giftstoff in den Magen eingebracht, Kontrollgruppen erhalten nur den Giftstoff.
Geeignet abgestufte Giftdosen, deren Höhe in Vorversuchen zu ermitteln ist, gestatten in Versuchs- und Kontrollgruppen die Errechnung der mittleren tödlichen Dosen (LD 50-Werte) als Vergleich der Toxizität. Auf diese Weise erhält man eine verbindliche Aussage über die

Bindungs- bzw. Entgiftungsfähigkeit der Antidote in vivo.

Die Dosierung der Antidote ist von den für den Menschen empfohlenen Gaben hergeleitet. Auf das Körpergewicht bezogen erhält die Maus in der Regel mit 500 mg/kg eine der Erwachsenendosis von ca. 30 g äquivalente Menge. Die Dosierungen für Tannin und Magnesiumoxid (je 250 mg/kg) sind den im "Universalantidot" empfohlenen Mengenverhältnissen äquivalent, vom "Universalantidot" sind demnach 1000 mg/kg zu verabfolgen. Diese Dosierungen sind verdoppelt worden, wenn infolge geringer Toxizität die Giftstoffe in hohen Dosen verabreicht werden mußten. Die Auswahl der geprüften Giftstoffe ist nach Schrifttumsempfehlungen erfolgt, die im Anhang C zusammen mit den tabellarisch geordneten, detaillierten Meßwerten und den statistischen Berechnungen aufgeführt sind. Im folgenden wird die Ergebnisdarstellung der Übersicht halber in Gruppen aufgeteilt und halbgraphisch angeordnet.

1. Alkaloide

Aktivkohle besitzt gegenüber allen geprüften Alkaloiden ein hohes Maß an Entgiftungsvermögen (Tabellen 1 und 2). Bei Strychnin ist der Effekt weitaus am stärksten, die LD 50 wird durch Kohle auf mehr als das 17fache angehoben. Dies ist aber nicht allein auf die infolge der hohen Toxizität verabfolgte relativ geringe Giftmenge zurückzuführen; denn Aconitin wird bei noch höherer Giftigkeit wesentlich weniger wirksam entgiftet, die Steigerung der LD 50 beträgt hier nur etwas mehr als 450 %. Andererseits wird Nikotin (Tabelle 2) bei einer im Vergleich zu Aconitin rund 50fach höheren Toxizität fast im gleichen Maße entgiftet wie dieses; mit Nikotin sind 3 Versuchsansätze durchgeführt worden, die Gründe hierfür werden später zu erläutern sein. Auch die vergleichende Betrachtung der restlichen geprüften Alkaloide läßt zunächst keine Beziehung zwischen der verab-

Tabelle 1: Schutzwirkung verschiedener Antidote und Antidotgemische (ausgedrückt als Steigerung der LD 50) gegenüber Alkaloiden bei Instillation in den Magen der Maus. Kohle (K) 0,5 g/kg "Universalantidot" (UA) 1 g/kg, Tannin (T) 0,25 g/kg, Kohle/Magnesia usta (2:1) 0,75 g/kg. Bei Chinin und Atropin die doppelten Dosen

Stoff LD 50 in mg/kg x)	Antidote	Antidotwirkung (Steigerung der LD 50 in %) 100 300 500 700	Mittl. Überlebenszeit	Aktivitätsquotient Kohle / UA x)
Strychninnitrat 2.9 (2.3-3.6)	K T UA K/MgO	1720% 1620%	7 min 6 min 13 1/2 min 5 min 4 1/2 min	11.0 (8.3 -14.6)
Aconitinnitrat 2.1 (1.55-2.85)	K T UA		32 min 31 min 81 min 36 1/2 min	4.1 (3.5-5.0)
Colchicin krist. 20.5 (16-27)	K T UA		63 1/2 Std 72 Std 78 1/2 Std 77 Std	2.4 (1.6-3.5)
Coniin hydrochl. 76 (62.5-93)	K T UA		5 min 5 min 7 min 4 min	2.6 (1.7-4.0)
Yohimbinhydrochl. 78 (64.5-94.5)	K UA		67 1/2 min 48 min 16 1/2 min	2.5 (1.8-3.0)
Atropinsulfat 590 (470-745)	K UA		17 1/2 min 46 1/2 min 6 1/2 min	2.3 (1.8-3.0)
Chininhydrochl. 540 (480-608)	K T UA		38 1/2 min 38 1/2 min 17 1/2 min 18 min	2.1 (1.6-3.0)

x) mit 95 %-Vertrauensgrenzen nach LITCHFIELD und WILCOXON (36)

Tabelle 2:

Schutzwirkung von Antidoten und Antidotgemischen (ausgedrückt als Steigerung der LD 50) gegenüber Nikotinbitartrat bei Instillation in den Magen der Maus. Kohle (K) 0,5 g/kg, "Universalantidot" (UA) 1 g/kg, Tannin (T), Magnesia usta (MgO) je 0,25 g/kg, Kohle/Tannin (2 : 1) und Kohle/Magnesia usta (2 : 1) je 0,75 g/kg

LD 50 in mg/kg [x)]	Antidote	Antidotwirkung (Steigerung der LD 50 in %) 100 300 500 700	Mittl. Überlebenszeit	Aktivitätsquotient Kohle/UA [x)]
			3 1/2 min	
1. Versuch	K		5 1/2 min	
98	T		7 min	1,5
(80-120)	UA		4 1/2 min	(1,2-2,0)
			3 1/2 min	
2. Versuch	K		43 min	
120	K/T		2 3/4 Std	1,7
(102-142)	MgO	[xx)]	3 1/4 min	(1,2-2,3)
	UA		4 min	
			5 1/2 min	
3. Versuch	K		3 Std	
88	K/MgO		2 Std	
(69-111)				

x) mit 95%-Vertrauensgrenzen, berechnet nach LITCHFIELD und WILCOXON (36)

xx) Toxizitätssteigerung um 40%

folgten Giftmenge (als Maß der Toxizität) und der Antidotwirksamkeit der Kohle erkennen. Der entgiftende Effekt gegenüber Atropin ist überraschend gering, die LD 50 wird nur auf 230 % der Kontrollen angehoben.

Das Universalantidot" besitzt dagegen nur einen geringen, kaum ins Gewicht fallenden Antidoteffekt. Zum Vergleich der Entgiftungswirksamkeit von Kohle einerseits und "Universalantidot" andererseits wird hier ein "Aktivitätsquotient" aus der LD 50 von Kohle und der LD 50 von "Universalantidot" errechnet; er ist in den Tabellen 1 bis 4 in Spalte 5 aufgeführt. Den weitaus größten Wert erreicht er bei Strychnin mit 11, es folgt mit großem Abstand Aconitin (4.1), bei den restlichen Alkaloiden bewegt er sich - mit Ausnahme von Nikotin - zwischen 2.6 und 2.1. Einzig Nikotin wird in nennenswertem Ausmaß durch "Universalantidot" entgiftet (Tab. 2); den Ursachen für diese Ausnahme ist ein eigenes Kapitel gewidmet (S. 35).

Schon jetzt kann aber festgestellt werden, daß die Kohle ihre durchweg gute Entgiftungsfähigkeit durch die Kombination mit Tannin und Magnesiumoxid im "Universalantidot" weitgehend, in einzelnen Fällen nahezu vollständig verliert.

Dagegen besitzt Tannin, das in den meisten Fällen mitgeprüft worden ist, eine deutlich stärker entgiftende Wirkung als das "Universalantidot"; allerdings besteht auch hier wiederum eine Ausnahme bei Nikotin. Interessanterweise steigt unter der Einwirkung von Tannin bei Strychnin, Aconitin, Colchicin und Nikotin die Überlebenszeit deutlich an. Dies bestätigt die in der Literatur wiederholt niedergelegte Erfahrung, daß die Reaktionsprodukte zwischen Gerbsäure und Alkaloiden im Verdauungstrakt relativ instabil sind, sie dissoziieren partiell wieder und ein Teil des Giftstoffs kommt so verzögert zur Wirkung (12).

Magnesia usta allein scheint die Entgiftungsfähigkeit der Kohle nicht zu beeinträchtigen. An den Beispielen Strychnin und Nikotin ist gezeigt, daß die Antidotwirkung dieser Kombination die gleiche ist wie die der Kohle allein. Der Einfluß der Kombination

Kohle/Tannin und der von Magnesia usta, der bei Nikotin (Tabelle 2) noch mitgeprüft worden ist, soll später anhand weiterer Befunde diskutiert werden.

2. Verschiedene Stoffe

(Insektizide, Antipyretika, Hypnotika, Arsenik, Nitrobenzol)

In Tabelle 3 sind die Resultate mit einer Reihe anderer, der Wirkung nach sehr heterogener Stoffe aufgeführt; sie sind gemäß den Empfehlungen der toxikologischen Literatur herangezogen und hier zusammengefaßt worden.

Es ergibt sich praktisch das gleiche Bild wie bei den Alkaloiden: Aktivkohle ist durchwegs stärker wirksam als das "Universalantidot". Lediglich bei Acetylsalizylsäure sowie bei Nitrobenzol besitzen beide etwa die gleiche Antidotwirkung. Die Unterschiede, abzulesen an den Aktivitätsquotienten, sind hier bei weitem nicht so deutlich wie bei den Alkaloiden. Die Ursache ist vor allem darin zu suchen, daß - mit Ausnahme von Parathion - die Entgiftungsfähigkeit der Kohle von vornherein nicht besonders hoch ist. Bezüglich der Überlebenszeiten bestehen bei der ganzen Gruppe keine deutlichen Unterschiede zwischen Kontrolltieren und mit Antidoten Behandelten.

Tabelle 3: Schutzwirkung von Kohle (K) und "Universalantidot" (UA) (ausgedrückt als Steigerung der LD 50) gegenüber verschiedenen Giften bei Instillation in den Magen der Maus. Kohle 0,5 g/kg, "Universalantidot" 1 g/kg, bei Acetophenetidin, Glutethimid und Nitrobenzol die doppelten Antidotdosen

Stoff LD 50 in mg/kg[x)]	Antidote	Antidotwirkung (Steigerung der LD 50 in %) 100 300 500 700	Mittl. Überlebenszeit	Aktivitätsquotient Kohle / UA[x)]
Parathion[xx)]			13 1/2 min	
22	K		18 1/2 min	5
(18-26.8)	UA		17 min	(3.7-6.8)
Parexan®			25 min	
412	K		28 min	1.8
(335-510)	UA		23 1/2 min	(1.3-2.6)
Acetylsalizylsäure			68 min	
1400	K		115 min	1.0
(1250-1570)	UA		126 min	
Acetophenetidin			7 1/2 Std	
2450	K		8 Std	1.4
(1970-3050)	UA		4 Std	(1.1-1.8)
Phenobarbital-Natrium			10 Std	
270	K		29 Std	1.4
(231-316)	UA		8 Std	(1.1-1.7)
Glutethimid			3 1/2 Std	
500	K		4 1/2 Std	2.3
(405-615)	UA		3 1/4 Std	(1.7-3.1)
Arsenik			12 Std	
28	K		12 Std	1.3
(24.5-32)	UA		9 Std	(0.9-1.9)
Nitrobenzol			28 Std	
1350	K		26 Std	1.0
(1150-1600)	UA		29 1/2 Std	

x) mit 95%-Vertrauensgrenzen, berechnet nach LITCHFIELD u. WILCOXON (36)
xx) E 605 ® forte

3. Sublimat und Cantharidin

Bei Sublimat und auch bei Cantharidin wird ein umgekehrtes Verhalten festgestellt: "Universalantidot" ist hier - insbesondere bei Sublimat - deutlich stärker wirksam als Aktivkohle (Tab. 4). Bei Sublimat ergeben die restlichen Komponenten des Systems Tannin und Magnesiumoxid keine, den Effekt des "Universalantidots" eventuell erklärende Antidotwirkung, auch die Kombination Kohle/ Tannin bleibt hinter dem Dreiergemisch weit zurück.

Tabelle 4:

Schutzwirkung von Antidoten und Antidotgemischen (ausgedrückt als Steigerung der LD 50) gegenüber Cantharidin und Sublimat bei Instillation in den Magen der Maus. Dosierung wie in Tabelle 3

Stoff LD 50 in mg/kg x)	Antidote	Antidotwirkung (Steigerung der LD 50 in %) 100 300 500 700	Mittl. Überlebenszeit	Aktivitätsquotient Kohle / UA x)
Cantharidin			8 Std.	
8.5	K		8 Std	0,75
(6.6-10.9)	UA		10 Std	(0.5-1.1)
Sublimat (1. Versuch)			2 Tg	
	K		3 Tg	
39	T		2 1/2 Tg	0,25
(30.5-50)	MgO		1 1/2 Tg	(0.2-0.4)
	UA		2 1/2 Tg	
Sublimat (2. Versuch)			3 1/2 Tg	
	K		2 1/2 Tg	
56	K/T		3 1/2 Tg	0.23
(47-65)	MgO		3 3/4 Tg	(0.2-0.3)
	UA		2 Tg	

x) 95%-Vertrauensgrenzen, berechnet nach LITCHFIELD u. WILCOXON (36)

Weitere Versuche klären die Zusammenhänge (Tabelle 5):

Tabelle 5:

Schutzwirkung von Antidotgemischen (ausgedrückt als Steigerung der LD 50) gegenüber Sublimat bei Instillation in den Magen der Maus. "Universalantidot" 1 g/kg, Kohle/Magnesia usta (2 : 1) 0.75 g/kg, Magnesia usta/Tannin (1 : 1) 0.5 g/kg

Stoff LD 50 in mg/kg x)	Antidote	Antidotwirkung (Steigerung der LD 50 in %) 100 300 500 700	Mittl. Überlebenszeit
Sublimat 49.0 (38.2 - 62.8)	Kohle/Magnesia usta		1 1/2 Tg
	Magnesia usta/Tannin 1)		2 1/2 Tg
	Magnesia usta/Tannin 2)		2 1/2 Tg
	"Universalantidot"		2 Tg

1) frisch angesetzt
2) 2 1/2 Std gealtert
x) mit 95%-Vertrauensgrenzen, berechnet nach LITCHFIELD und WILCOXON (36)

Ein Gemisch von Kohle/Magnesia usta ist wenig wirksam, dagegen erreicht die Antidotwirkung der Kombination Magnesiumoxid/Tannin annähernd die des "Universalantidots", aber nur dann, wenn der Ansatz von Gerbsäure und Magnesiumoxid einige Zeit gestanden hat; bei nur kurzfristigem Kontakt der Komponenten ist die Sublimatentgiftung deutlich geringer. Daraus kann folgendes abgeleitet werden:

Neben der seit langem bekannten chemischen Reaktion zwischen Quecksilber(II)chlorid und Magnesiumoxid, die zu schwerlöslichem

und weniger toxischem Quecksilberoxichlorid führt (21), sind sicherlich noch andere Entgiftungsmechanismen beteiligt; denn Tannin allein zeigt keinerlei Schutzwirkung gegenüber Sublimat (Tab. 4), Magnesia usta allein entgiftet vergleichsweise ebenfalls nur unerheblich (Tabellen 4 u. 5).

Für das auffallend hohe Entgiftungsvermögen der Kombination Tannin/Magnesiumoxid für sich und im Gemisch mit Kohle - im "Universalantidot" - sind demnach in erster Linie Umsetzungsprodukte von Tannin und Magnesiumoxid verantwortlich.

Faßt man zusammen, so verliert die Aktivkohle im "Universalantidot" grundsätzlich ihre an sich hervorragende Entgiftungsfähigkeit. Der Wirkungsverlust variiert jedoch von Giftstoff zu Giftstoff.

Eine quantitative Untersuchung der Entgiftungsfähigkeit, die alle geprüften Giftstoffe, unabhängig von ihrer chemischen Natur, einschließt, zeigt aber doch eine gewisse Abhängigkeit der Antidotwirksamkeit von der Menge des dem Antidot angebotenen Giftstoffs. Bildet man die "Entgiftungsquotienten" aus den LD 50-Wertepaaren von Kohle und Kontrollen einerseits, von "Universalantidot" und Kontrollen andererseits, und trägt diese über der Toxizität (wiederum als LD 50) auf (vgl. Abb. 1a und b), so zeigt sich beim Vergleich der Kontrollserien mit den mit Aktivkohle Behandelten ein Rückgang der Entgiftungsquotienten mit abnehmender Toxizität. Die Abhängigkeit ist deutlicher im Bereiche niedriger Toxizität, dort also, wo die doppelte Kohlemenge eingesetzt worden ist (Abb. 1b). Der Vergleich "Universalantidot" mit den Kontrollen ergibt weder in hohen noch in niedrigen Toxizitätsbereichen eine eindeutige Beziehung.

Die Ursachen für die Aktivitätsminderung von Kohle und Tannin im "Universalantidot" sind in erster Linie in Reaktionen der Komponenten untereinander zu suchen. Darüberhinaus kommen auch Veränderungen der aktuellen Reaktion im System Kohle/Tannin/Magnesiumoxid/Giftstoff in Betracht. Sie dürfen aber hier nicht

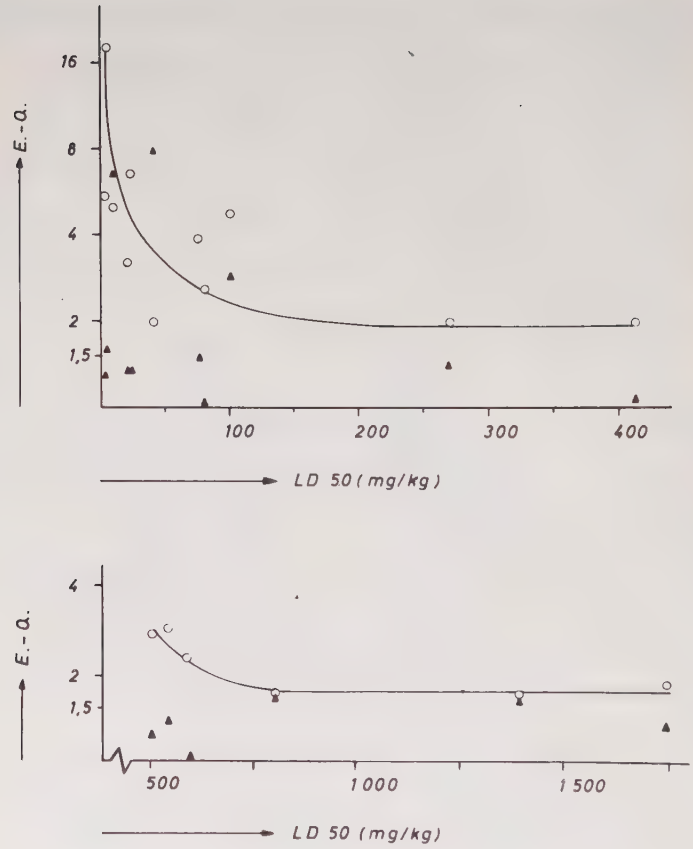


Abbildung 1:

Abhängigkeit der Entgiftung von Toxizität (LD 50). Oberer Teil (a): Dosierung Kohle 500 mg/kg. "Universalantidot" 1000 mg/kg. Unterer Teil (b): Dosierung Kohle 1000 mg/kg, "Universalantidot" 2000 mg/kg

$$O = \frac{\text{LD 50 Kohle}}{\text{LD 50 Kontr.}} \qquad \blacktriangle = \frac{\text{LD 50 "Universalantidot"}}{\text{LD 50 Kontrollen}}$$

isoliert betrachtet werden, sondern müssen mit den Verhältnissen im Magen und Darm des tierischen bzw. menschlichen Organismus, in dem die Entgiftung stattfindet, in Beziehung gebracht werden. Änderungen der Wasserstoffionenkonzentration nehmen nicht nur Einfluß auf die Bindung der Gifte an die Antidote, sondern auch auf die Resorption über die Magen-Darmschleimhaut. Voraussetzung für die weitere Bearbeitung des Problems ist daher die Kenntnis der aktuellen Reaktion im Magen-Darmkanal in Gegenwart des "Universalantidots".

III. PUFFERUNGSVERMÖGEN DES "UNIVERSALANTIDOTS" IN VITRO UND IN VIVO

1. Säurebindung und Pufferung durch "Universalantidot" in vitro

Vermöge des Gehalts an Magnesiumoxid reagiert das "Universalantidot" in wäßriger Aufschlämmung alkalisch. Eine 0.5 %ige Suspension von Magnesia usta in Wasser zeigt einen pH-Wert von 10.5 an. Im "Universalantidot" ist die Alkalinität durch die Gegenwart von Gerbsäure und Kohle etwas verringert. Immerhin weist eine der genannten Magnesiasuspension äquivalente (2 %ige) Aufschlämmung des Antidots noch einen pH-Wert von 9.3-9.5 auf.

Läßt man zu einer Aufschlämmung von "Universalantidot" 0.1 n-Salzsäure zutropfen, so kommt es trotz intensiven Umrührens des Ansatzes zunächst zu einer pH-Verschiebung in den schwach sauren Bereich von pH 5-6. Der Ausgangswert von pH 9.3-9.5 wird jedoch nach wenigen Sekunden wieder erreicht. Mit steigender

Säurezufuhr vollzieht sich die Einstellung des Gleichgewichts immer langsamer, im Bereich des Neutralpunkts erst nach ca. 45 min. Das "Universalantidot" stellt also ein schwer übersehbares Puffersystem dar. Durch die Schwerlöslichkeit des Magnesiumoxids ist die Reaktionsgeschwindigkeit stark herabgesetzt, im System Dreiergemisch/Salzsäure ist neben dem chemischen Prozeß der Neutralisation mit einer Adsorption von HCl an der Oberfläche der Kohle zu rechnen.

Zur Neutralisation von 1 g "Universalantidot" werden nach unseren Untersuchungen in vitro 91 ml 0.1 n -Salzsäure verbraucht. Die "therapeutische" Dosis von 15 g ist demnach imstande, in vitro rund 1350 ml 0.1 n -Salzsäure zu binden.

2. Die aktuelle Reaktion im menschlichen Magen nach Eingabe von "Universalantidot"

Aus den Angaben im medizinischen Schrifttum läßt sich nicht ohne weiteres ableiten, ob und in welcher Zeit die zur Neutralisation einer aliquoten Menge "Universalantidot" benötigte Säuremenge vom menschlichen Magen produziert wird.

Zur theoretischen Erörterung dieser Frage können jedoch Daten von NÖLLER und KHODABAKHSH herangezogen werden. Die Verfasser untersuchten an mehr als 500 nüchternen Probanden intragastral die Säurebildung unter Alkalibelastung. NÖLLER und KHODABAKHSH fanden, daß nach der Verabreichung von 10 ml einer m/2 Natriumhydrogencarbonatlösung der saure Ausgangs-pH-Wert im Mittel nach 21 min (maximale Streuung 10-48 min) wieder erreicht wurde (46). Aus diesen Angaben läßt sich eine stündliche Säureproduktion errechnen, die der Gesamtazidität von ca. 150 ml 0.1 n -HCl entspricht. Die zur Neutralisation von 15 g "Universalantidot" in vitro erforderliche Säuremenge von 1350 ml 0.1 n -HCl würde demnach erst im Laufe von 9 Std, in seltenen Fällen innerhalb von 4 1/2 Std sezerniert werden.

Aufgrund dieser theoretischen Überlegungen ist also mit einer relativ langdauernden Alkalisierung bzw. Neutralisierung des Magensaftes zu rechnen. Es ist aber durch die successive Entleerung des Mageninhalts mit veränderten Verhältnissen zu rechnen.

Zur Feststellung der aktuellen Reaktion im menschlichen Magen nach Gaben von "Universalantidot" wurden daher an einer größeren Anzahl von Versuchspersonen Untersuchungen mit der "Heidelberger Kapsel" durchgeführt. Einige min nach Eingabe einer Kapsel erhalten die Versuchspersonen das "Universalantidot" in Dosen zu 15 g, 10 g oder 5 g jeweils frisch in Wasser aufgeschlämmt. pH-Wert und pH-Wertänderungen werden mit einem Zeitschreiber fortlaufend registriert [x]. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Abb. 2 und Abb. 3 dargestellt.

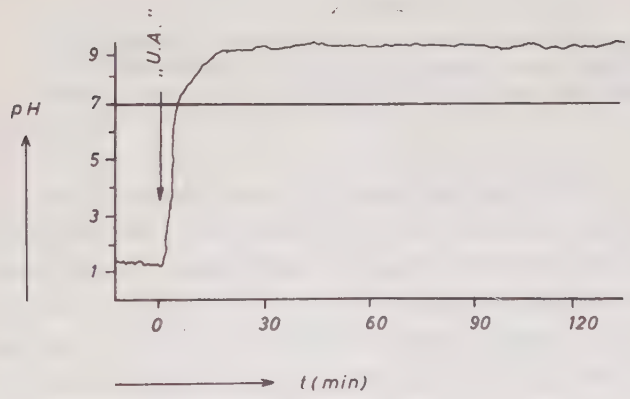


Abbildung 2:

Wasserstoffionenkonzentration im nüchternen menschlichen Magen nach Eingabe von 15 g "Universalantidot" (Mittelwerte aus insgesamt 9 Messungen). Nach 10 g (3 Messungen) ist der Verlauf identisch

x) Der Firma Telefunken, Ulm, danke ich für die freundliche Überlassung eines Gerätes zur Durchführung der Versuche.

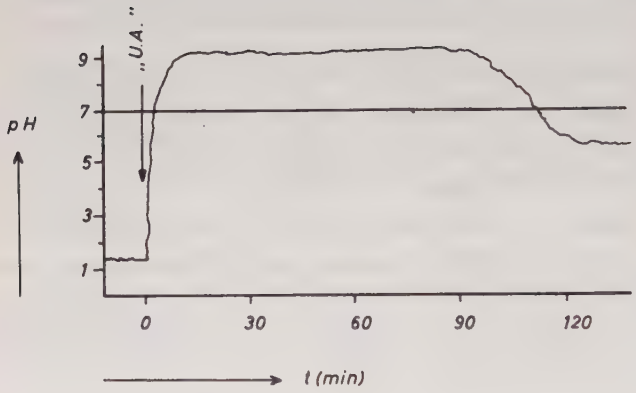


Abbildung 3:

Wasserstoffionenkonzentration im nüchternen menschlichen Magen nach Eingabe von 10 g "Universalantidot" (1 Messung), nach 5 g (1 Messung) ist der Verlauf identisch

Der theoretisch begründeten Erwartung entsprechend führen therapeutische Dosen (15 g), darüberhinaus aber auch reduzierte Dosen (10 g, 5 g) der Dreierkombination durchweg zu einer Verschiebung des sauren Magensaftes (pH 1.5-2) in den alkalischen Bereich. Der pH-Wert steigt innerhalb weniger sec über 7 an und erreicht nach 2 bis 5 min ein Maximum von 9-9.5, das bei allen Versuchspersonen über einen Zeitraum von mindestens 90 min anhält. Nach Applikation von 15 g "Universalantidot" (9 Versuche), 10 g (3 Versuche) und 5 g (1 Versuch) bleibt die Reaktion über 2 Std lang unverändert alkalisch (Abb.2). Die Eingabe einer Dosis von 10 g und 5 g führt bei jeweils einer Versuchsperson nach etwa 90 min zu einer langsamen Neutralisierung; im Verlauf von 30 min fällt der pH um 4 Einheiten auf 5.0-6.0 ab (Abb.3).

Die vorliegenden Befunde berechtigen zu der Aussage, daß im Magen Vergifteter nach Eingabe von therapeutischen Dosen "Universalantidot" (15 g) stets über einen längeren Zeitraum eine Reaktion von pH 9-9.5 vorliegt. Ausnahmen von dieser Regel dürften nur bei Intoxikationen mit großen Mengen starker Säuren vorkommen. Eine auf die praktische Vergiftungstherapie zielende Bewertung bzw. Überprüfung des "Universalantidots" muß daher diesen Gegebenheiten Rechnung tragen.

IV. VERHALTEN DER KOMPONENTEN DES "UNIVERSALANTIDOTS" IN VITRO

1. Kohle/Tannin

Die tierexperimentelle Prüfung der antidotischen Wirksamkeit der Kombination Kohle/Tannin hat bereits eine gegenseitige Beeinflussung beider Stoffe ergeben: unvermischte Kohle vermittelt unter den gewählten Versuchsbedingungen gegenüber Sublimat ein höheres Maß an Schutz als äquivalente Dosen Kohle/Tannin (2 : 1). Beim Nikotin blieb die durch Verabfolgen der Kombination bewirkte Steigerung der LD 50 klar hinter der Summe der durch Kohle und Tannin allein hervorgerufenen Erhöhungen zurück (vgl. Anhang C).

a. Adsorption von Tannin an Kohle

Um das Ausmaß der Bindung von Tannin an Kohle in vitro festzustellen, wurde einer gegebenen Kohlemenge in steigenden Konzentrationen bei gleichbleibendem Volumen Tannin zugesetzt und die jeweils pro g Kohle absorbierte Gerbsäuremenge (x/m) ermittelt.

Trägt man x/m gegen die nach Abtrennen der Kohle im Filtrat verbleibende Restkonzentration c auf, so resultiert eine LANGMUIRsche Adsorptionsisotherme mit schwach konvexer Krümmung, die im Bereich hoher Tanninkonzentrationen immer flacher verläuft (Abb. 4).

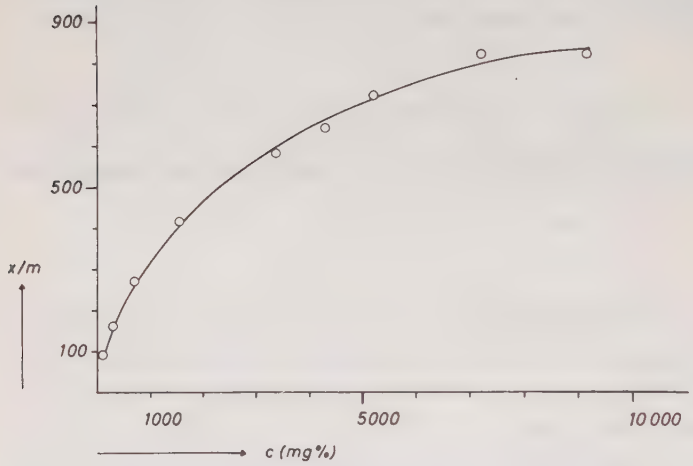


Abbildung 4:

Adsorption von Tannin an Aktivkohle. x/m = mg Tannin, pro g Kohle adsorbiert; c = Konzentration an Tannin (mg%) im Überstehenden

Der Grenzwert, dem sich die Kurve nähert, drückt die Sättigung der Kohlenoberfläche mit Tanninmolekülen aus. Als maximal von 1 g Kohle adsorbierte Tanninmenge läßt sich ein Wert von ca. 850 mg ablesen (Abb. 4).

Trifft auf 2 Gewichtsteile Kohle 1 Gewichtsteil Tannin, so kommt es zu keiner Totaladsorption, es liegt vielmehr noch in beachtlichen

Anteilen ungebundene Gerbsäure vor. Unter den gewählten Bedingungen wurden dabei rund 33 % des vorgelegten Tannins adsorbiert, die restlichen 67 %, entsprechend einer Konzentration von etwa 330 mg% blieben in Lösung. Daraus läßt sich ersehen, daß bei der Relation 2 : 1 nicht die gesamte Oberfläche der Aktivkohle von Gerbsäuremolekülen belegt ist. In welchem Ausmaß die Bindungsfähigkeit der Kohle durch das beigefügte Tannin beeinträchtigt wird, läßt sich jedoch erst am Verhalten von Kohle/Tannin und Kohle allein gegenüber anderen adsorbierbaren Stoffen zeigen.

b. Adsorption von Methylenblau an Kohle/Tannin (2 : 1)

Zur Prüfung des Adsorptionsvermögens von Aktivkohle im wäßrigen System werden in der Literatur üblicherweise Alkaloide, Schwermetallsalze oder Farbstoffe herangezogen (Übersicht bei MÜHLEMANN u. HOFSTETTER (45)). Schwermetalle und Alkaloide bilden jedoch mit Tannin meist schwerlösliche Niederschläge, beide Stoffgruppen sind daher zur Wertbestimmung des Gemisches Kohle/Tannin ungeeignet. Der Versuch, den adsorbierten und ausgefällten Anteil getrennt zu bestimmen, mißlingt, da eine Elution mit organischen Lösungsmitteln den adsorbierten Anteil miterfaßt, ferner ein Eingriff mit wäßrigen Systemen (z.B. Verdünnen, Auswaschen) das Adsorptionsgleichgewicht stört.

Zur Prüfung der Bindungskapazität der Kombination Kohle/Tannin erweist sich Methylenblau als geeignete Testsubstanz, da der Farbstoff unter den gewählten Bedingungen mit Tannin keine Fällung ergibt. Die Adsorptionsisothermen von Methylenblau an Kohle und Kohle/Tannin sind in Abb. 5 dargestellt.

Ein Vergleich von Kohle und Kohle/Tannin (äquivalente Kohlemengen) zeigt deutlich den durch Tannin verursachten Verlust an Bindungsvermögen. Besonders eindrucksvoll wird der Unterschied im Bereich

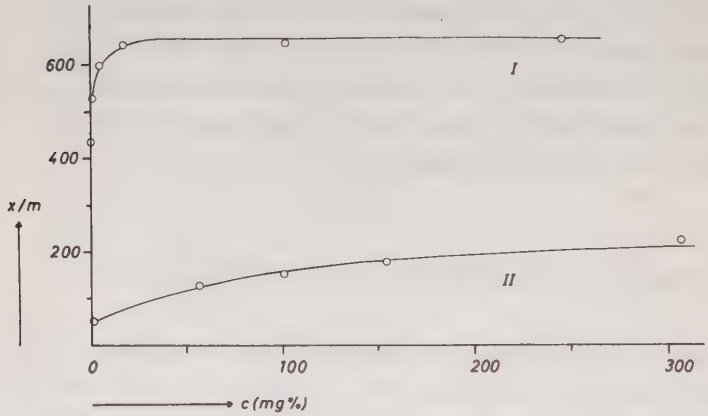


Abbildung 5:

Adsorption von Methylenblau an Kohle (I) und Kohle/Tannin = 2 : 1 (II). x/m = mg Methylenblau von 1g Kohle adsorbiert. c = Restkonzentration von Methylenblau (mg%) nach der Adsorption

niedriger Farbstoffkonzentrationen. Der Grenzwert der Totaladsorption liegt bei etwa 500 mg Methylenblau/g Kohle, während von Kohle/Tannin weniger als 70 mg/g Kohle völlig adsorbiert werden. Der Verlust errechnet sich somit zu rund 86 %.

Die gegenseitige Beeinflussung von Kohle und Tannin ist durch die Versuche somit auch quantitativ ausgewiesen. Die Kohleoberfläche wird durch Tannin weitgehend abgesättigt, so daß die Bindungsfähigkeit gegenüber anderen Adsorbenden, wie am Beispiel des Methylenblaus gezeigt, weitgehend eingeschränkt ist.

2. Tannin/Magnesia usta

Gerbstoffe reagieren nach FREUDENBERG mit Alkalihydroxiden unter Bildung von Niederschlägen, die an der Luft unter Verfärbung oxydieren (20). Auch im Gemisch Tannin/Magnesia usta (1:1) finden Umsetzungen dieser Art statt:
Schüttelt man eine Tanninlösung mit Magnesiumoxid, so bildet sich zunächst eine milchig-trübe Suspension, die sich durch Filtrieren oder Zentrifugieren nicht klären läßt. Erst nach etwa 40minütigem Schütteln ist eine Abtrennung der festen Bestandteile mit den oben genannten Maßnahmen möglich. Beim Schütteln tritt eine langsame Verfärbung des Reaktionsgemisches von graubraun über grünbraun nach dunkelbraun auf. Nach Abtrennen der ungelösten Anteile resultiert eine tiefbraune Lösung, die durch geringe Mengen Aktivkohle sofort entfärbt wird. Die durch Einwirken von Magnesiumoxid auf Tannin entstandenen löslichen Reaktionsprodukte werden also wie unverändertes Tannin gut von der Kohle adsorbiert.

Eine gravimetrische Bestimmung des sich nach 1stündigem Schütteln in Lösung befindlichen Überstandes ergibt, daß mehr als 90 % der Gerbsäure (als wasserlösliche organische Substanz bestimmt) durch Magnesiumoxid ausgefällt werden.

3. Kohle/Magnesia usta

Als letzte Möglichkeit einer gegenseitigen Beeinflussung zweier Komponenten soll das System Kohle/Magnesia usta untersucht werden. Die Ergebnisse der tierexperimentellen Studien mit dieser Kombination, an Strychnin und Nikotin durchgeführt, deuten darauf hin, daß sich die beiden Komponenten nicht oder nur unwesentlich beeinträchtigen (Anhang C). Überprüft man die in vivo-Befunde mit dem

Adsorptionsvermögen von Kohle und Kohle/Magnesiumoxid (2 : 1) gegenüber Phenobarbital-Natrium, so zeigt sich, daß durch Magnesiumoxid keine meßbare Beeinträchtigung der Adsorption auftritt. Die Adsorptionsisothermen von Phenobarbital-Natrium an Kohle und Kohle/Magnesia usta (2 : 1), in Abb. 6 dargestellt, dekken sich in jedem Konzentrationsbereich und können als identisch angesehen werden.

Dieser Befund steht im Einklang mit den Angaben von BARTELL und MILLER, nach denen Magnesiumhydroxid von der Oberfläche aktivierter Kohle überhaupt nicht adsorbiert wird (4).

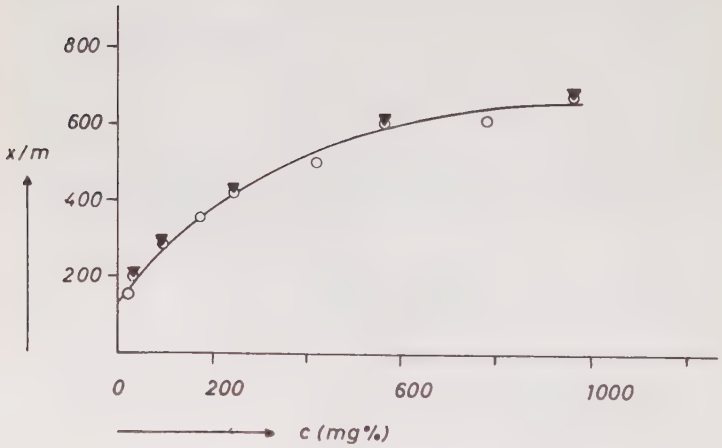


Abbildung 6:

Adsorption von Phenobarbital-Natrium an Kohle und Kohle/Magnesia usta (2 : 1). O = Kohle. ▼ = Kohle/Magnesia usta (2 : 1). x/m = mg Phenobarbital-Natrium pro g Kohle adsorbiert. c = mg% Phenobarbital-Natrium nach der Adsorption

4. Kohle/Tannin/Magnesia usta

Wie die vorher beschriebenen Versuche in vitro ausweisen, inaktivieren sich Kohle/Tannin und Tannin/Magnesiumoxid gegenseitig. Inwieweit die Bindungskapazität der Kohle im Gemisch mit Tannin und Magnesia usta tatsächlich vermindert wird, läßt sich aus den bisherigen Untersuchungen nicht ohne weiteres herleiten; dasselbe gilt auch für die Inaktivierung der Gerbsäure im Dreiergemisch.

a. Verhalten der drei Komponenten untereinander

Schüttelt man das Dreiergemisch 60 min lang mit Wasser und entfernt dann die festen Bestandteile durch Zentrifugieren, so verbleibt im Überstehenden eine starke Gelbfärbung, die einen intensiveren Farbton besitzt als äquivalente Lösungen von Tannin. Die Lösung reagiert alkalisch (pH 9.5) und verändert sich selbst nach langem Stehenlassen an der Luft oder nach Zugabe von Magnesiumoxid nicht. EisenIIIchlorid und Phosphorwolframsäure rufen mit dem Filtrat nicht die für Tannin charakteristischen Farbreaktionen hervor, so daß auf die Abwesenheit von freiem, unverändertem Tannin geschlossen werden kann. Der wasserlösliche Anteil einer den im Tierversuch angewendeten Konzentrationen entsprechenden wäßrigen Aufschlämmung von "Universalantidot" (8 %) beträgt nach 1stündigem Schütteln nur 4.5 % der im Gemisch ursprünglich vorhandenen Tanninmenge. Es werden also unter den genannten Bedingungen 95.5 % der löslichen Bestandteile von Tannin ausgefällt und/oder an Kohle adsorbiert.
Diese Befunde sprechen für eine weitgehende, wenn nicht völlige Inaktivierung der Gerbsäure. Da Fällung durch Magnesiumoxid, Hydrolyse sowie Oxydation und Kondensation phenolischer Spaltprodukte mit der Adsorption an Kohle einhergehen, ist die Inaktivierung

des Tannins in vitro im einzelnen nicht exakt faßbar. Die gegenseitige Beeinflussung von Kohle, Tannin und Magnesiumoxid ist komplexer Natur und den jeweiligen Bedingungen entsprechend variabel. Ein Teil des Tannins wird wohl durch Magnesiumoxid ausgefällt. Da diese Reaktion im Gegensatz zu dem Vorgang der Adsorption sehr langsam verläuft, wird sicherlich eine nicht unerhebliche Menge des Tannins bzw. seiner Reaktionsprodukte an Kohle adsorbiert.

b. Adsorption von Phenobarbital-Natrium an "Universalantidot" und Kohle

Die Prüfung des Bindungsvermögens von "Universalantidot" im Vergleich zur unvermischten Kohle in vitro wurde mit Phenobarbital-Natrium vorgenommen. Diese Verbindung eignet sich als Testsubstanz gut, da sie weder mit Magnesiumoxid reagiert noch durch die Alkalinität des Systems Kohle/Tannin/Magnesiumoxid in ihrem physikochemischen Verhalten beeinflußt wird. Die Adsorptionsisothermen von Phenobarbital-Natrium an Kohle und "Universalantidot" sind in Abb. 7 dargestellt.
Danach wird die Bindungsfähigkeit von Aktivkohle durch die Gegenwart von Tannin und Magnesia usta erheblich eingeschränkt, und zwar in allen Konzentrationsbereichen. Dies spricht wiederum dafür, daß Tannin bzw. seine Reaktionsprodukte mit Magnesiumoxid bevorzugt von der Kohle adsorbiert werden. Eine Verdrängung dieser Stoffe von der Oberfläche findet selbst bei hohen Phenobarbitalkonzentrationen nicht statt.
Aus den Adsorptionsisothermen ist weiter ersichtlich, daß 1 g Kohle maximal ca. 650 mg Phenobarbital-Natrium bindet, dagegen nehmen 2 g "Universalantidot" maximal nur 420 mg auf. Für die Kohle im Dreiergemisch errechnet sich daraus ein Wirkungsverlust von rund 36 %. Dieser Wert ist indes keine unveränderliche Größe,

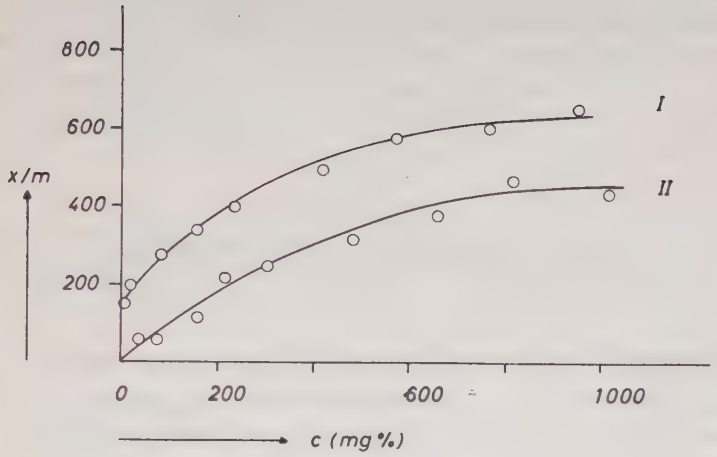


Abbildung 7:

Adsorption von Phenobarbital-Natrium an Kohle (I) und "Universalantidot" (II), äquivalente Mengen. x/m = mg Phenobarbital-Natrium von 1 g Kohle bzw. 2 g "Universalantidot" adsorbiert. c = Konzentration an Phenobarbital-Natrium nach der Adsorption

sondern je nach der Relation Giftstoff : Antidot variabel. Mit abnehmender Phenobarbitalkonzentration, d.h. mit zunehmendem Überschuß an Adsorbens im System erhöht sich der relative Wirkungsverlust der Kohle im Gemisch erheblich. Bei einer Konzentration von 200 mg% Phenobarbital-Natrium im Überstehenden beträgt er etwa 50 %, bei 100 mg% bereits 66 % [x].

---

x) Diese Verhältnisse dürften eher den praktischen Gegebenheiten Rechnung tragen, da bei der Vergiftungsbehandlung zur bestmöglichen Bindung der Giftstoffe im Verdauungstrakt stets ein großer Überschuß an Kohle bzw. Antidot verabfolgt wird.

Das Ausmaß des Bindungsverlustes ist darüberhinaus auch abhängig von den physikochemischen Eigenschaften des zu adsorbierenden Giftstoffes. Insbesondere spielen Löslichkeit, pK-Wert und pH des Milieus eine Rolle. Diese Zusammenhänge bedürfen der ausführlichen Diskussion bzw. der experimentellen Klärung.

V. pH-WERT UND AUSMASS DER ANTIDOTWIRKUNG

Die chemische Überprüfung des Dreiergemisches Kohle/Tannin/Magnesiumoxid hat ergeben, daß die Wirksamkeit der Kohle als dem Hauptträger der entgiftenden Aktivität durch die anderen Komponenten weitgehend beeinträchtigt wird. Der Versuch zur Feststellung der verbleibenden Bindungskapazität der Kohle im Dreiergemisch, mit Phenobarbital-Natrium vorgenommen, zeigt aber, daß noch eine gewisse Restbindungsfähigkeit gegenüber anderen Adsorbenden, für die die zu entgiftenden Stoffe stehen, verbleibt. Dieses Prinzip besitzt indessen keine Allgemeingültigkeit, zumindest nicht für die hier geprüften Giftstoffe; denn die Ergebnisse in vivo, nämlich die Toxizitätsstudien an Mäusen, haben eindeutig ergeben, daß vielen Giftstoffen gegenüber das "Universalantidot" nahezu oder vollkommen unwirksam bleibt. Andererseits wird in einigen wenigen, als Ausnahmen anzusprechenden Fällen durch die Dreierkombination wiederum ein zum Teil hohes Maß an Schutz vermittelt. Ein experimenteller Irrtum scheidet hier als Ursache aus, da bei allen Versuchsansätzen ein Standard mitgeführt wurde.

Eine zusammenfassende tabellarische Übersicht der antidotari-

schen Wirksamkeit von Kohle und von "Universalantidot", in Tabelle 6 aufgeführt, soll die erwähnten Unterschiede nochmals verdeutlichen. Sie soll zugleich als Grundlage für eine Diskussion bzw. eine weitere Klärung der möglichen Ursachen dienen. Dabei ist die Relation der Entgiftungsfähigkeit von Kohle zu der von "Universalantidot" in dem sog. "Aktivitätsquotienten" rechnerisch erfaßt und mit den 95 %-Vertrauensgrenzen aufgeführt.

Tabelle 6:

Antidotische Wirksamkeit von Kohle und "Universalantidot". A.-Q. = Aktivitätsquotient (LD 50 Kohle: LD 50 "U.A.") mit Vertrauensgrenzen, berechnet nach LITCHFIELD und WILCOXON (36)

Stoff	LD 50 Kohle (mg/kg)	LD 50 "U.A." (mg/kg)	A.-Q. (Vertrauensgrenzen mit 95 % Wahrscheinlichkeit)
Strychninnitrat	53	4,8	11,0 (8,3 - 14,6)
E 605 forte^{R}	145	29	5,0 (3,7 - 6,8)
Aconitinnitrat	11,6	2,8	4,1 (3,5 - 5,0)
Coniinhydrochlorid	300	115	2,6 (1,7 - 4,0)
Yohimbinhydrochlorid	200	80	2,5 (1,8 - 3,4)
Colchicin	66	27,5	2,4 (1,6 - 3,5)
Glutethimid	1400	610	2,3 (1,7 - 3,1)
Atropinsulfat	1340	580	2,3 (1,8 - 3,0)
Chininhydrochlorid	1600	750	2,1 (1,6 - 2,8)
Parexan^{R}	800	440	1,8 (1,3 - 2,6)
Nikotinbitartrat (2.)	580	350	1,7 (1,2 - 2,3)
Nikotinbitartrat (1.)	470	305	1,5 (1,2 - 2,0)
Acetophenetidin	3350	2450	1,4 (1,1 - 1,8)
Phenobarbital-Natrium	530	390	1,4 (1,1 - 1,7)
Arsenik	36,5$^{x)}$	28$^{x)}$	1,3 (0,9 - 1,9)
Acetylsalizylsäure	2500	2500	1,0 -
Nitrobenzol	1400$^{x)}$	1350$^{x)}$	1,0 -
Cantharidin-Kalium	42$^{x)}$	56$^{x)}$	0,75 (0,5 - 1,1)
Sublimat (1.)	78	310	0,25 (0,2 - 0,4)
Sublimat (2.)	82	350	0,23 (0,2 - 0,3)

x) Bei Arsenik, Nitrobenzol und Cantharidin-Kalium weichen LD 50 Kohle und LD 50 "Universalantidot" nicht signifikant voneinander ab ($f_{A.-Q.} > A.-Q.$)

Bis auf wenige Ausnahmen sind die Differenzen zwischen Kohle und "Universalantidot" statistisch signifikant. Der "Aktivitätsquotient" schwankt in breitesten Grenzen zwischen 11.0 und 1.0, bei 2 Stoffen (Cantharidin und Sublimat) wird er sogar kleiner als 1. Betrachtet man diese in Tabelle 6 gezeigte Variationsbreite im Verein mit den Versuchen über die Bindung von Giften in vitro, so erkennt man unschwer, daß es keine allgemein verbindlichen Regeln gibt, die sich mit chemischen Reaktionen zwischen Giftstoffen und Dreiergemisch allein erklären lassen. Es müssen vielmehr noch andere Faktoren auf die Bindungsverhältnisse in vivo Einfluß nehmen. Ihre qualitative und womöglich quantitative Abklärung soll im folgenden versucht werden.

1. Einfluß der aktuellen Reaktion auf die Resorption von Giften aus dem Magen-Darmtrakt

Wäßrige Kohleaufschwemmungen, die an sich praktisch neutral reagieren, verändern nach Eingabe in den Magen den dort herrschenden sauren pH nicht oder nur unwesentlich (26). Dagegen liegt nach Applikation von "Universalantidot", wie intragastrale Messungen ergeben haben, über einen längeren Zeitraum im Magen ein unphysiologisches Milieu von pH 9 - 9.5 vor. Diese Alkalisierung führt zu einer Änderung des physikochemischen Verhaltens (Dissoziationsgrad, Löslichkeit) vieler Gifte und beeinflußt dadurch auch deren Resorption aus dem Verdauungstrakt.

Zu einem großen Teil stellen die in den Tierexperimenten zur Prüfung von Kohle und "Universalantidot" herangezogenen Stoffe schwache organische Säuren oder Basen dar, die nur zu einem geringen Prozentsatz in dissoziiertem Zustand vorliegen. Der Resorptionsmechanismus derartiger schwacher Elektrolyte ist noch nicht

völlig geklärt, doch nimmt man heute allgemein einen passiven Transport an, d.h. der lipoidlösliche Anteil diffundiert konzentrationsabhängig durch Magen- bzw. Darmwand, die als Barrieren mit Lipoidcharakter zu denken sind, während der ionisierte hydrophile Anteil gar nicht oder nur zu einem geringen Prozentsatz zur Resorption gelangt. Für schwache Elektrolyte stellt also der Grad der Dissoziation und damit auch der pH des Milieus ein Kriterium für ihre Resorbierbarkeit dar.

Diese Vorstellungen von einer "non ionic diffusion" (42) stützen sich auf zahlreiche Arbeiten von TRAVELL (Übersicht bei TRAVELL (60)) und BRODIE und Mitarbeitern (Übersicht bei SCHANKER (52)), die den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf den Grad der Resorption aus dem Magen und Darm verschiedener Versuchstiere an mehreren Substanzen studierten und ihre Befunde auch durch Untersuchungen am menschlichen Magen erhärten konnten. Danach gilt ganz allgemein, daß eine Erhöhung der Konzentration an undissoziierten Molekeln zu einer Steigerung der Resorption führt, während eine Vermehrung der dissoziierten Molekel eine Verringerung der Resorption herbeiführt. Der Grad der Dissoziation schwacher Elektrolyte wird nach der Gleichung von HENDERSON und HASSELBALCH vom pH-Wert der Lösung und vom pK_a-Wert der zu resorbierenden Substanz bestimmt. Es gilt die Beziehung:

$$\log \frac{[\text{undiss. Base}]}{[\text{Basenion}]} = pH - pK_a$$

bzw.

$$\log \frac{[\text{Säureion}]}{[\text{undiss. Säure}]} = pH - pK_a$$

Die Abhängigkeit des Dissoziationsgrades von der Wasserstoffionenkonzentration demonstrierte TRAVELL am Beispiel des Nikotins. Während bei pH 5 nur 0,2 % des Gesamtnikotins als freie undissoziierte Base vorliegen, steigert sich der Anteil der freien Base bei pH 8 bereits auf 52 %, bei pH 9 schließlich auf mehr als 90 % (60).

Inwieweit der Grad der Dissoziation die Resorption von Pharmaka bzw. Giften bestimmt, soll hier kurz abgehandelt werden.

SCHANKER, SHORE, BRODIE und HOBGEN konnten durch Versuche am Rattenmagen zeigen, daß allgemein organische Säuren mit einem pK_a >2 (z.B. Acetylsalizylsäure, Thiopental) aus 0,1-m Salzsäure gut resorbiert werden (30-61 %), während schwache Basen mit einem pK_a 2,5 (z.B. Chinin, Ephedrin) unter denselben Bedingungen gar nicht oder nur zu einem verschwindend geringen Prozentsatz (0 - 7 %) aufgenommen werden. Sehr schwache Basen mit einem pK_a< 2,5 (z.B. Acetanilid, Coffein), die selbst im sauren Magensaft noch weitgehend undissoziiert vorliegen, gelangen dagegen nach den Experimenten der Verfasser noch in beträchtlichem Ausmaß (14-36 %) zur Resorption (53). HOBGEN, SCHANKER, TOCCO und BRODIE erbrachten den Beweis, daß die Resorption aus dem menschlichen Magen denselben Regeln gehorcht (27). Verändert man die Wasserstoffionenkonzentration im Magen durch Alkaligaben, so kommt es zu einer Umkehr der Resorptionsbedingungen. Dies wiesen BRADLEY, SCHNEDORF und IVY am Beispiel der Acetylsalizylsäure nach. Die Verfasser zeigten am abgebundenen Hundemagen, daß bei pH 2,9 innerhalb von 60 min 48,9 % einer vorgegebenen Menge Acetylsalizylsäure resorbiert werden, während nach Gabe von Magnesiumoxid bei pH 9,0 unter denselben Versuchsbedingungen nur 19 % aufgenommen werden (8).

Ein umgekehrtes Verhalten zeigen dagegen schwache Basen, wenn die normalerweise stark saure Reaktion des Magensaftes durch Alkalizusatz verändert wird. Dies wurde besonders eindrucksvoll durch die Versuche von TRAVELL belegt. Hunde und Katzen, denen in Äthernarkose der Magen an Cardia und Pylorus abgebunden wurde, erhielten verschiedene Alkaloide in gepufferter Lösung in den Magen injiziert. Dabei nahm mit steigendem pH die Toxizität bei allen Alkaloiden rapide zu. So führten z.B. 0,5 mg/kg Strychninsulfat bei einem Versuchstier bei pH 8,5 zum Exitus, während 50 mg/kg, also die 100fache Dosis, bei pH 2 über 24 Std hin keine toxische Wirkung hervorrief. Ähnliche, wenngleich auch nicht so drastische Ergebnisse brachten Untersuchungen mit Nikotin, Atropin, Cocain und Physostigmin. Vergleichende Studien am normalen Tier ergaben ebenfalls eine deutliche Steigerung der Toxizität von Strychnin im alkalischen Milieu (61) x).

Wendet man das Prinzip der "non ionic diffusion" auf die durch Gaben von "Universalantidot" im Magen/Darm provozierte pH-Verschiebung ins Alkalische an, so müßten sich folgende Konsequenzen ergeben:

---

x) Eigene Toxizitätsstudien mit Nikotinbitartrat und Magnesiumoxid führen zum selben Ergebnis (vgl. Anhang C).

1. Schwache Basen werden bei Gegenwart von OH^--Ionen in ihrer Dissoziation zurückgedrängt. Die Konzentration an nichtionisierten lipophilen und dadurch leicht resorbierbaren Molekülen steigt. Damit kommt es bereits im Magen zu einer schnelleren und besseren Resorption, d.h. zu einer Steigerung der Toxizität.

2. Umgekehrt erfahren schwach dissoziierte Säuren im alkalischen Milieu eine Erhöhung der Konzentration an dissoziierten, hydrophilen und somit schlecht resorbierbaren Säureanionen. Dadurch werden Säuren bei alkalischem pH im Magen zu einem gewissen Grad "entgiftet", d.h. von der Resorption ferngehalten; ihre Toxizität wird vermindert.

In Tabelle 7 sind im Tierexperiment eingesetzte Giftstoffe nach ihren Säure- bzw. Baseneigenschaften zusammengestellt. Die pK_a-Werte sind der Literatur entnommen.
Vergleicht man die Wirksamkeit von Kohle und "Universalantidot" am "Aktivitätsquotienten" $\frac{\text{LD 50 Kohle}}{\text{LD 50 "U.A."}}$, so fällt zunächst auf, daß alle Basen mit einem $pK_a > 2$ von Aktivkohle relativ besser gebunden werden als schwache Säuren mit einem $pK_a > 3$. Die ganz schwache Base Acetophenetidin fällt ebenso wie Glutethimid als sehr schwache Säure aus der Reihe. Bei den Alkaloiden streut der Aktivitätsquotient zwischen 2.1 und 11.0, von einer Ausnahme (Nikotin) abgesehen, während dieser Wert bei den Substanzen mit Säurecharakter (Sublimat eingerechnet) deutlich niedriger liegt. Der "Aktivitätsquotient" bewegt sich hier zwischen 0.25 und 1.36, obwohl sich darunter auch Giftstoffe mit durchaus vergleichbarer hoher und mittlerer Toxizität (z.B. Phenobarbital, Cantharidin), also mit ähnlicher Relation Giftstoffmenge/Antidotmenge befinden.

Es teilen sich also, der Erwartung nach dem oben Ausgeführten entsprechend, 2 Gruppen voneinander ab (Tab. 7). Für die relativ

Tabelle 7:

pK_a-Werte und "Aktivitätsquotienten" $\frac{\text{LD 50 Kohle}}{\text{LD 50 "U.A"}}$ ("A.-Q.")
von schwachen Basen und Säuren

Stoff	pK_a-Wert 1. Stufe	pK_a-Wert 2. Stufe	Literatur	"A.-Q."
Schwache Basen:				
Coniin	11, 25		(48)	2, 6
Atropin	10, 14		(48)	2, 3
Nikotin	8, 98	3, 42	(48)	1, 66
Chinin	8, 39	4, 48	(48)	2, 1
Strychnin	8, 35	2, 3	(48)	11, 0 x)
Akonitin	7, 7		(40)	4, 1 x)
Yohimbin	7, 13		(28)	2, 5 x)
Colchicin	2, 0		(48)	2, 4
Acetophenetidin	?			1, 37
Schwache Säuren:				
Glutethimid	> 8, 0 x)			2, 3
Phenobarbital	7, 2		(62)	1, 36
Acetylsalizylsäure	3, 5		(53)	1, 0
Cantharidin	?			0, 75
Sublimat	2, 6	3, 7	(19)	0, 25

x) Der pK_a-Wert von Glutethimid kann einer Mitteilung der Fa. CIBA zufolge nicht bestimmt werden, da beim Neutralisieren eine Aufspaltung des Piperidinringes auftritt. Die Azidität von Glutethimid ist deutlich geringer als die der Barbitursäuren (pK_a 7, 2-8, 0); im Gegensatz zu dieser Stoffgruppe läßt sich die Verbindung mit wäßriger Bicarbonatlösung nicht aus ätherischer Lösung ausschütteln.

hohe antidotische Wirksamkeit des "Universalantidots" gegenüber Phenobarbital, Acetylsalizylsäure und Cantharidin dürfte somit die durch die pH-Verschiebung verminderte Resorption dieser Säuren mit verantwortlich sein.

Bei Sublimat ist der "Aktivitätsquotient" mit 0.25 hoch signifikant < 1.

Die Ursachen für diese unter den 18 geprüften Stoffen nur einmal beobachtete Ausnahme wurden bereits besprochen und mit Hilfe des Tierexperiments geklärt (vgl. S. 12).

Vergleicht man die Aktivitätsquotienten bei schwachen Basen mit deren pK_a-Werten, so ergibt sich keine gesetzmäßige Abhängigkeit. Der Quotient ist beim Nikotin mit 1.66 auffallend niedrig, während er bei den Alkaloiden mit vergleichbarer Dissoziationskonstante, wie Strychnin und Chinin, 11.0 bzw. 2.1 beträgt. Diese z.T. beträchtlichen Abweichungen können nicht auf unterschiedliche Dissoziationsgrade im Sinne der HENDERSON-HASSELBALCHschen Gleichung zurückgeführt werden, vielmehr sind hier noch weitere Parameter zu berücksichtigen.

2. Einfluß des pH-Wertes auf die Adsorptionskapazität der Kohle

Bei einem kritischen Vergleich der Antidote Kohle und Kohle/Tannin/Magnesia usta ("Universalantidot") muß auch die Tatsache berücksichtigt werden, daß die Adsorptionskapazität der Kohle gegenüber vielen Giftstoffen von der aktuellen Reaktion im System Kohle/Adsorbendum bestimmt wird. Dies trifft in besonderem Maße für die Bindung von schwach dissoziierten organischen Säuren und Basen zu. Ganz allgemein gilt nach ANDERSEN, daß schwache Säuren (z.B. Barbitursäurederivate) am besten im sauren Milieu, schwache Basen (z.B. Alkaloide) dagegen optimal bei alkalischer Reaktion adsorbiert werden (1). Die Adsorption schwacher Elektrolyte im System Kohle/Tannin/Magnesia usta ist demnach vermöge der durch Magnesiumoxid verursachten Alkalinität grundsätzlich anderen Gesetzen unterworfen als die Adsorption bei neutraler bzw. saurer Reaktion durch Kohle allein.

Inwieweit die Wasserstoffionenkonzentration die Bindungsfähigkeit der Aktivkohle beeinflussen kann, wurde von ANDERSEN am Beispiel Diäthylbarbitursäure ("Barbital") und Nikotin experimentell belegt. Während bei pH 5 von 1 g Kohle etwa 530 mg Barbital adsorbiert wurden, waren es bei pH 8,26 260 mg, bei pH 9,13 schließlich nur noch 160 mg. Umgekehrt betrug die aus salzsaurer Lösung (pH 2) adsorbierte Menge Nikotin nur 200 mg/g Kohle, während bei pH 9 700 mg, also die 3 1/2 fache Menge an Alkaloid gebunden wurde. Ob und inwieweit das Verhalten des Nikotins sich auch auf andere Alkaloide übertragen läßt, erscheint schon der verschiedenen physikochemischen Eigenschaften (pK-Wert, Löslichkeit) der Alkaloide wegen unsicher. Ein in vitro-Versuch zur Klärung dieser Fragen, mit "Universalantidot" durchgeführt, ist wegen der stark alkalischen Reaktion der Ansätze (pH >9), die ein Ausfallen der Alkaloidbasen zur Folge hätte, nicht möglich. Es wurde daher die Adsorption mehrerer im Tierexperiment verwendeter Alkaloide an Aktivkohle bei saurer, neutraler und soweit möglich auch bei schwach alkalischer Reaktion überprüft. Ziel der Untersuchungen war es ferner, die Ursachen für die unterschiedliche antidotische Potenz des "Universalantidots" in vivo gegenüber Alkaloiden und für die auffallend gute Wirksamkeit der Dreierkombination gegenüber Nikotin aufzuklären. Zugleich ist damit ein Beitrag zur Antidotwirksamkeit von Aktivkohle ganz allgemein zu erhoffen.

Die Adsorption der Alkaloide Chinin, Strychnin, Atropin, Aconitin, Yohimbin und Nikotin wurde bei pH 1,5, 5,0 und 7,0 bestimmt. Bei Nikotin, Atropin, Strychnin und Chinin wurden, soweit es die Löslichkeit der Alkaloide zuließ, zusätzlich Messungen bei pH 7,6-8 durchgeführt.

Der erste Überblick der so gewonnenen Adsorptionsisothermen (Abb. 8-12) zeigt, daß die Wasserstoffionenkonzentration die Bindung

aller geprüften Alkaloide grundsätzlich beeinflußt, wenn auch in recht unterschiedlichem Ausmaß. Auffallend stark pH-abhängig erweist sich allein die Adsorption von Nikotinbitartrat: Während bei pH 2 nur maximal 150 mg des Stoffes adsorbiert werden, steigt dieser Wert bei pH 4 schon auf 370 mg, bei pH 7 auf 900 mg. Im schwach alkalischen Milieu bei pH 7,6 werden schließlich maximal 1150 mg Nikotinbitartrat pro g Kohle gebunden. Eine pH-Verschiebung von 2 auf 7.6 führt also zu einer Steigerung um das ca. 8fache (Abb. 8).

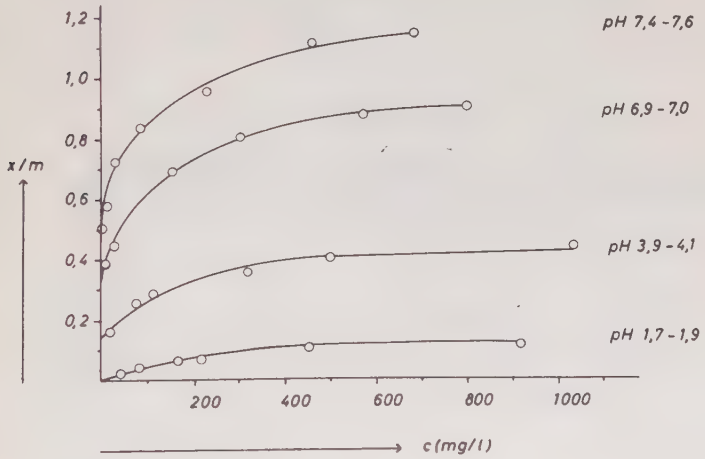


Abbildung 8:

Adsorption von Nikotinbitartrat an Kohle bei verschiedenem pH. x/m = g Nikotinbitartrat pro g Kohle adsorbiert; c = Konzentration von Nikotinbitartrat (mg/l) nach der Adsorption

Bei den Alkaloiden Atropin (Abb. 9) und Chinin (Abb. 10) ist ebenfalls eine Zunahme der adsorbierten Menge vom sauren zum alkalischen Bereich hin festzustellen. Die bei pH 7,8 pro g Kohle maximal

adsorbierte Menge Alkaloidsalz ist jedoch, verglichen mit der bei pH 1,5 gebundenen Menge nur um das 1,4- bzw. 1,2fache erhöht.

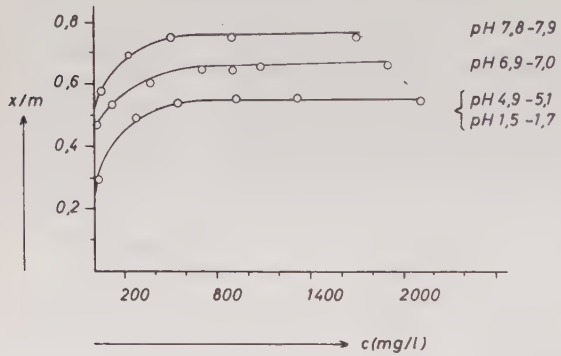


Abbildung 9

Adsorption von Atropinsulfat an Kohle bei verschiedenem pH. x/m = g Atropinsulfat pro g Kohle adsorbiert, c = Konzentration von Atropinsulfat (mg/l) nach der Adsorption

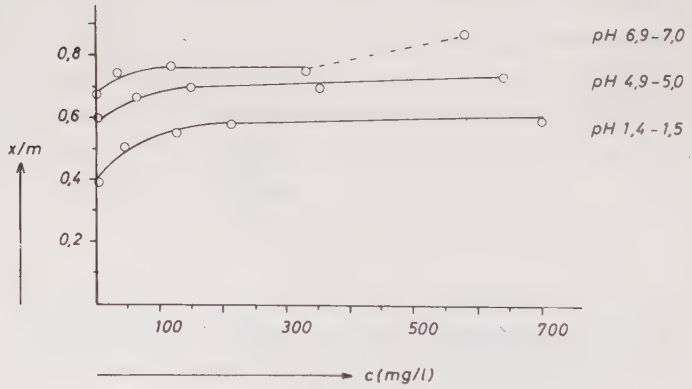


Abbildung 10

Adsorption von Chininhydrochlorid an Kohle bei verschiedenem pH. x/m = g Chininhydrochlorid pro g Kohle adsorbiert, c = Konzentration von Chininhydrochlorid (mg/l) nach der Adsorption. Bei einer Konzentration von c = 580 mg/l wird bei pH 6,9-7,0 das Löslichkeitsprodukt von Chininhydrochlorid überschritten; der äußerste Meßpunkt ist daher nicht mehr zuverlässig (gestrichelter Verlauf)

Bei Strychnin ist die Adsorption nur geringgradig, bei Yohimbin schließlich kaum meßbar pH-abhängig (Abb. 11).

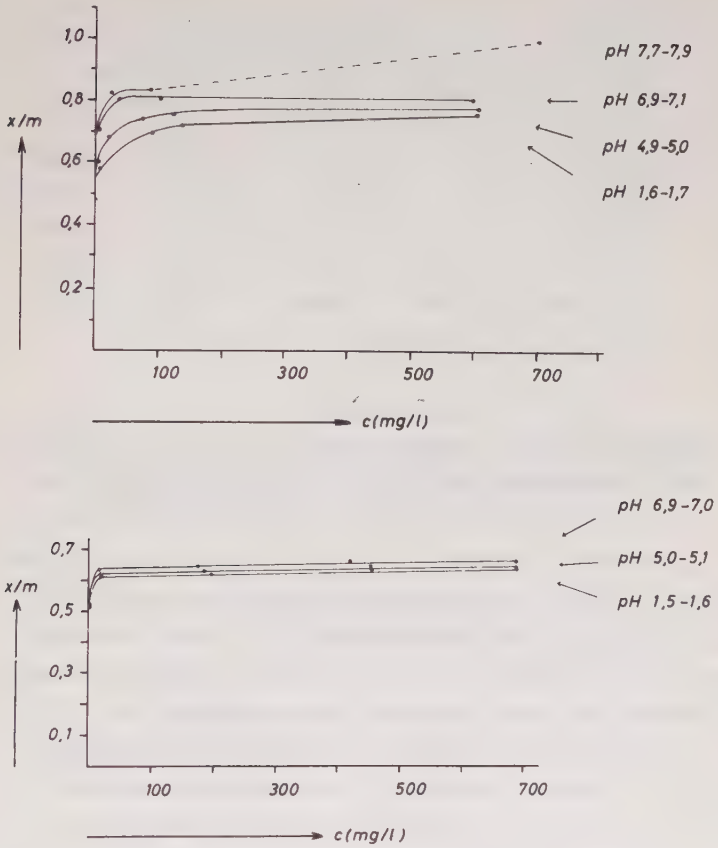


Abbildung 11:

Adsorption von Strychninnitrat (oberer Teil) und Yohimbinhydrochlorid (unterer Teil) an Kohle bei verschiedenem pH. x/m = g Alkaloidsalz pro g Kohle adsorbiert, c = Konzentration von Alkaloidsalz nach der Adsorption.
Bei einer Strychninnitratkonzentration von c = 700 mg/l wird im Bereich von pH 7,7-7,9 das Löslichkeitsprodukt des Alkaloids überschritten; der äußerste Meßpunkt ist daher nicht mehr zuverlässig (gestrichelter Verlauf)

Aconitinnitrat wird im Gegensatz zu den übrigen Alkaloiden im stark sauren Bereich von pH 1.5 besser an Kohle gebunden als bei pH 7 (Abb. 12).

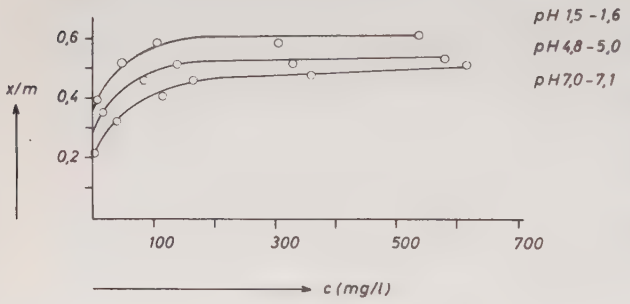


Abbildung 12

Adsorption von Aconitinnitrat an Kohle bei verschiedenem pH. x/m = g Aconitinnitrat pro g Kohle adsorbiert, c = Konzentration von Aconitinnitrat (mg/l) nach der Adsorption

Vergleicht man das Ausmaß der pH-Abhängigkeit, ausgedrückt als Quotient aus den in vitro bei pH 7 und 1.5 - 2.0 ermittelten Maximalwerten von x/m, mit den pK_a-Werten der Alkaloide (Tab. 8), so läßt sich keine gesetzmäßige Beziehung ableiten.

Auch läßt sich keine Beziehung zwischen dem chemischen Aufbau der z. T. sehr unterschiedlich strukturierten Alkaloide und dem Ausmaß sowie der pH-Abhängigkeit ihrer Adsorbierbarkeit an Kohle erkennen.

Dagegen liefern einige chemische Besonderheiten der Moleküle einen Anhalt zur Erklärung eines aus dem Rahmen fallenden physikochemischen Verhaltens: Aconitin, das im Gegensatz zu den restlichen geprüften Alkaloiden im Sauren besser von Kohle adsorbiert wird als bei neutraler Reaktion, besitzt drei alkoholische Hydroxylgruppen.

Tabelle 8:

pK_a-Werte und Abhängigkeit der Adsorption vom pH bei Alkaloiden

Alkaloid	max. x/m bei pH 7 / max. x/m bei pH 1.5-2.0	pK_a-Wert 1. Stufe	pK_a-Wert 2. Stufe
Nikotin	6.0	8.98	3.42
Atropin	1.35	10.14	-
Chinin	1.2	8.39	4.48
Strychnin	1.05	8.35	2.3
Yohimbin	1.04	7.13	
Aconitin	0.82	7.7	

Es könnte sein, daß diese Gruppen über Wasserstoffbrückenbindungen mit Wassermolekeln um die Bindung an der Kohleoberfläche konkurrieren; die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen steigt mit fallendem pH. Dieser Erklärungsversuch findet eine Stütze in Adsorptionsversuchen, die aus diesem Grunde mit Veratrin vorgenommen worden sind: Veratrin trägt in dem hier relevanten, in den beiden Bestandteilen Veratridin und Cevadin anzutreffenden Molekülbestandteil Veracevin sechs alkoholische Hydroxylgruppen und bei diesem Stoff ist - wie nun zu erwarten - der Unterschied in den Bindungskapazitäten bei pH 1.5 und 7.0 noch erheblich größer als bei Aconitin (Abb. 13). Der Quotient aus den bei pH 7 und 1.5 ermittelten Maximalwerten von x/m beträgt für Veratrin 0.66. Ob die hier als Vermutung vorgebrachte Beziehung zwischen Anzahl von alkoholischen Hydroxylgruppen und Abhängigkeit der Adsorbierbarkeit von der aktuellen Reaktion allgemein gilt oder überhaupt zu recht besteht, sollte im Rahmen dieser Arbeit nicht geprüft werden, zumal diese Frage kaum praktische Bedeutung be-

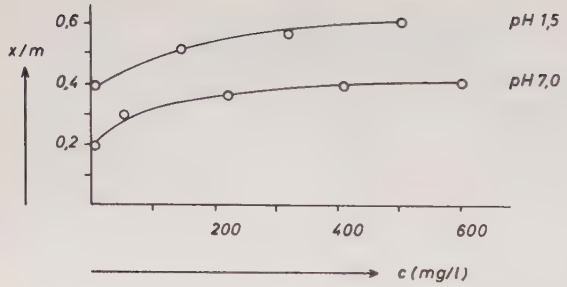


Abbildung 13

Adsorption von Veratrinsulfat an Kohle bei verschiedenem pH. x/m = g Veratrinsulfat pro g Kohle adsorbiert, c = Konzentration von Veratrinsulfat (mg/l) nach der Adsorption

sitzt. Denn würdigt man den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Bindungsfähigkeit der Aktivkohle unter den in vivo gegebenen Bedingungen, so ist er - mit der Ausnahme Nikotin - als wenig bedeutsam zu bezeichnen. Anders ausgedrückt: Die Bindungskraft der Aktivkohle wird durch physiologisch mögliche pH-Änderungen, etwa beim Übertritt des Mageninhalts in den Darm nicht nennenswert beeinflußt.

Der Befund, daß Nikotin als einzige Ausnahme unter den Alkaloiden durch das "alkalische" Kohle/Tannin/Magnesiumoxid-Gemisch in vivo in hohem Maße entgiftet wird (vgl. Anhang C), kann indes durch die auffallend starke Zunahme der Bindung an Kohle im alkalischen Milieu erklärt und erhärtet werden. Von den unter-

suchten Alkaloiden zeichnet sich Nikotin darüberhinaus noch durch die besonderen Lösungseigenschaften der freien Base aus. Während Alkaloidbasen meist nahezu wasserunlöslich sind, mischt sich Nikotin - unabhängig vom pH - in jedem Verhältnis mit Wasser. Wie Tabelle 9 zeigt, ist die Löslichkeit der bezüglich der pK_a-Werte vergleichbaren Alkaloide Strychnin und Chinin dagegen sehr gering.

Tabelle 9:

pK_a-Wert, Löslichkeit, "Entgiftungsquotient" (E.-Q.) und "Aktivitätsquotient" (A.-Q.) von Nikotin, Strychnin und Chinin

Stoff	pK_a-Wert 1. St.	pK_a-Wert 2. St.	Löslichkeit	"E.-Q." LD 50 "U.A." / LD 50 Kontr.	"A.-Q." LD 50 Kohle / LD 50 "U.A."
Nikotin	8,98	3,42	unbegrenzt (32)	3,1	1,66
Strychnin	8,35	2,3	$2,7 \times 10^{-3}$ mol (32)	1,65	11,0
Chinin	8,39	4,48	$6,0 \times 10^{-4}$ mol (32)	1,4	2,1

Abschließend kann im Zusammenhang festgestellt werden: Die durch "Universalantidot" verursachte pH-Verschiebung führt bei allen Alkaloiden zur Bildung der freien Basen. Dadurch kommt es zu einer Verbesserung der Resorption aus dem Verdauungstrakt (vgl. S. 32) und damit zu einer Toxizitätssteigerung. Die Adsorption an die noch verfügbare Oberfläche der Kohle im "Universalantidot" ist jedoch im Falle der Alkaloide Strychnin und Chinin wegen der geringen Löslichkeit der Alkaloidbasen erschwert, die Resorption dadurch begünstigt. Für Nikotin gilt diese Beschränkung nicht:
Ursachen für die auffallend hohe antidotische Wirksamkeit des "Universalantidots" gegenüber Nikotinbitartrat im Tierexperiment sind eine erhebliche Steigerung der Adsorption im Alkalischen sowie die unbegrenzte Löslichkeit der Nikotinbase.

VI. FOLGERUNGEN FÜR DIE PRAKTISCHE VERGIFTUNGS-THERAPIE

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, daß das Dreiergemisch Kohle/Tannin/Magnesiumoxid (2 : 1 : 1) gegenüber Giftstoffen in der Regel weit weniger Schutz vermittelt als reine Kohle. Nicht selten ist das sog. "Universalantidot", wie in vivo-Versuche ergeben haben, sogar völlig unwirksam. Eine auf die praktische Anwendung zielende Beurteilung muß zudem berücksichtigen, daß sich die aus dem Tierexperiment gewonnenen Befunde auf Dosierungen stützen, die nur teilweise den in der toxikologischen Literatur gegebenen Richtlinien entsprechen. Im allgemeinen wurde dabei eine Kohledosierung von 500 mg/kg vorgelegt, die der üblicherweise empfohlenen Erwachsenendosis von 30 g entspricht. Das "Universalantidot" wurde in den der Kohledosis äquivalenten Mengen von 1000 mg/kg eingesetzt, entsprechend dem Vierfachen (!) der von den meisten Autoren geforderten Erwachsenendosis von 15 g. Trägt man nun den im einschlägigen Schrifttum gegebenen Dosierungsvorschriften Rechnung, so verschiebt sich das Verhältnis Kohle : "Universalantidot", gemessen am therapeutischen Wert, noch weiter zuungunsten des Dreiergemisches.

Die Kombination Kohle/Tannin/Magnesiumoxid stellt eine echte chemische Inkompatibilität dar. Sie sollte daher grundsätzlich durch unvermischte Aktivkohle ersetzt werden, die sich in vivo gegenüber allen 18 zur Prüfung herangezogenen Giftstoffen wirksam zeigte und auch Gerbsäure stets an Entgiftungsvermögen übertraf. Die Bindungskapazität der Kohle wird darüberhinaus, wie Untersuchungen an Alkaloiden ausweisen, von der Wasserstoffionenkonzentration im Bereich von pH 1.5 bis pH 7-8 nur unwesentlich beeinflußt. Dies bedeutet für die praktische Therapie, daß Aktivkohle im sauren Milieu des Magens wie in schwach alkalischen Darmabschnitten hinreichend

Giftstoff zu inaktivieren vermag.

Unerklärlich muß die Tatsache bleiben, daß das "Universalantidot" sich seit Mitte der 50er Jahre in der Vergiftungstherapie zunehmend durchsetzte (Übersicht vgl. Anhang B), obwohl weder früher noch später experimentelle Befunde beigebracht worden sind, die den Einsatz der Kombination begründen könnten. Eine Gleichstellung oder gar eine Bevorzugung gegenüber der experimentell schon eingehend studierten und in der Praxis seit langem bewährten Aktivkohle läßt sich schon deshalb nicht rechtfertigen. Darüberhinaus finden sich im Schrifttum bereits früh Hinweise, die grundsätzlich gegen eine Kombination jedweder Antidote mit Kohle sprechen:

Schon 1893 hatte KOBERT gefordert, Kohle als Antidot nur unvermischt zu verabfolgen, da "die Kohle die Antidote an sich reißt und dadurch deren Wirkung abschwächt" (31). Ähnlich äußern sich 1904 MÖLLER und THOMS (43). In der Folgezeit warnen WIECHOWSKI (64), STARKENSTEIN (57) und FLURY (18) davor, Kohle mit anderen Gegengiften oder adsorbierbaren Flüssigkeiten wie Tee, Kaffee (64) in Reaktion treten zu lassen, da sie so einen großen Teil ihrer Adsorptionsfähigkeit verliere. In Studien über die Eigenschaften verschiedener Aktivkohlen wird mehrfach festgestellt, daß Kohle auch Gerbsäure zu binden vermag (47, 50, 51). Auf den Wirkungsverlust, den Aktivkohle durch die Kombination mit Gerbstoffen erleidet, weist schließlich eine Arbeit von LIENERT und MATHOIS klar hin (35).

Daneben finden sich im Schrifttum auch Angaben über die Fällungsreaktion zwischen Erdalkalihydroxid und Gerbstoff (20), die bereits 1895 von KRUG untersucht und zur gravimetrischen Bestimmung von Gerbstoffen herangezogen wurde (33).

Eine Kenntnis der Reaktionen zwischen Kohle und Gerbstoff bzw. Tannin einerseits und zwischen Gerbstoff und Magnesiumoxid anderer-

seits hätte zumindest zur Zurückhaltung bei der Empfehlung einer Kombination aus Kohle, Tannin und Magnesiumoxid zur Bindung von Giften führen müssen.

B. ZUSAMMENFASSUNG

Zur Bindung von Giften im Magen-Darmtrakt bei peroralen Vergiftungen wird im pharmazeutischen und medizinischen Schrifttum häufig ein sog. "Universalantidot", bestehend aus 2 Teilen Aktivkohle, 1 Teil Tannin und 1 Teil Magnesiumoxid, empfohlen. Während Aktivkohle experimentell eingehend geprüft und klinisch bewährt ist, liegen beim "Universalantidot" keinerlei entsprechende Erfahrungen vor.

Zur Überprüfung des therapeutischen Wertes von "Universalantidot" wird dessen Entgiftungsvermögen vergleichend mit Aktivkohle, wenn zur weiteren Klärung erforderlich, auch mit Tannin, Magnesiumoxid oder anderen Kombinationen der genannten Antidote an insgesamt 18 Giftstoffen im Tierversuch ermittelt. Kriterium der Antidotwirkung ist die Herabsetzung der Toxizität (Steigerung der LD 50) nach Einbringen des Antidots in den Magen der Maus.

Die Kombination Kohle/Tannin/Magnesiumoxid (2 : 1 : 1) ist der reinen Aktivkohle in der Regel weit unterlegen, auch Tannin übertrifft das Dreiergemisch, von einer Ausnahme abgesehen, an Wirksamkeit. Der Unterschied zwischen Kohle und "Universalantidot", als "Aktivitätsquotient" (LD 50 Kohle: LD 50 "Universalantidot") ausgedrückt, ist besonders deutlich bei den Alkaloiden Strychnin (11, 0), Aconitin (4, 1), Coniin (2, 6), Yohimbin (2, 5), Colchicin (2, 4), Atropin (2, 3) und Chinin (2, 1), bei den Insektiziden Parathion (5, 0) und Parexan^{R} (1, 8) und bei dem Hypnotikum Glutethimid (2, 3). Geringer ist der Unterschied bei Nikotin (1, 5), Acetophenetidin (1, 4), Phenobarbital (1, 4) und Arsenik (1, 3). Gegenüber Nitrobenzol (1, 0) und Acetylsalizylsäure (1, 0) ist das Entgiftungsvermögen von Kohle und "Universalantidot" gleich, gegenüber Cantharidin (0, 75) ist das Gemisch

der Kohle etwas überlegen; allein im Falle des Sublimats (0,23) übertrifft das "Universalantidot" die reine Kohle signifikant an Wirksamkeit. Dieser Effekt beruht auf einer chemischen Umsetzung des Quecksilber(II)chlorids mit Magnesiumoxid und Reaktionsprodukten aus Tannin und Magnesiumoxid zu weniger toxischen Verbindungen.

Die Ursachen für den in vivo beobachteten Wirkungsverlust der Kohle im Dreiergemisch werden durch das Verhalten der Komponenten in vitro aufgezeigt. Anhand der Adsorptionsisothermen von Tannin an Kohle sowie von Methylenblau an Kohle und ein Gemisch Kohle/Tannin wird bewiesen, daß Tannin die Bindungsfähigkeit von Aktivkohle weitgehend aufhebt. Darüberhinaus reagiert Magnesiumoxid mit Tannin unter Bildung schwerlöslicher Niederschläge. Im Gemisch mit Kohle und Magnesiumoxid wird Tannin praktisch völlig inaktiviert. Der Verlust an Bindungsvermögen der Aktivkohle im "Universalantidot" wird am Beispiel der Adsorptionsisothermen für die Bindung von Phenobarbital-Natrium aufgezeigt. Er beträgt im Bereich der maximalen Beladung der Kohleoberfläche ca. 36 %.

Quantitative Unterschiede im noch verbleibenden Entgiftungsvermögen des "Universalantidots" gegenüber Giftstoffen verschiedenster chemischer Struktur sind aus dem Verhalten in vitro nicht abzuleiten. Eine teilweise Klärung bringen Untersuchungen zum Einfluß des pH:

Durch intragastrale Messungen am Menschen wird gezeigt, daß "Universalantidot" in therapeutisch empfohlener Dosierung eine sofortige Verschiebung des sauren Magensaftes in den Bereich von pH 9-9.5 herbeiführt. Dieses unphysiologische Milieu bleibt über einen Zeitraum von mindestens 90 min erhalten. "Universalantidot" beeinflußt über eine Erhöhung des pH-Wertes im Magen die Resorption vieler Gifte aus dem Verdauungstrakt erheblich: schwache Säuren

werden ganz allgemein aus alkalischem Milieu schlechter, schwache Basen dagegen besser resorbiert. Im Tierversuch vermittelt "Universalantidot" gegenüber sauer reagierenden Stoffen wie Acetylsalizylsäure, Phenobarbital, Cantharidin einen verhältnismäßig stärkeren Schutz als gegenüber Giften mit schwach basischem Charakter (z.B. Alkaloide).

Andererseits wird durch eine pH-Verschiebung auch die Adsorption von Giften beeinflußt. Anhand der Adsorptionsisothermen von Atropin, Strychnin, Chinin, Yohimbin, Aconitin und Nikotin bei verschiedenem pH wird gezeigt, daß die Bindungsfähigkeit der Kohle gegenüber schwachen Basen mit abnehmender Wasserstoffionenkonzentration in der Regel zunimmt. Eine erhebliche Steigerung der Adsorption tritt jedoch nur bei dem Alkaloid Nikotin auf. Damit wird der in vivo-Befund erklärt, daß Nikotin als einziges Alkaloid durch das alkalische Dreiergemisch in nennenswertem Ausmaß entgiftet wird.

Das sog. "Universalantidot" stellt somit eine echte chemische Inkompatibilität dar. Es sollte aus dem Arzneischatz gestrichen werden. Statt dessen wird für die Vergiftungsbehandlung Aktivkohle, stets unvermischt, d.h. ohne Beimengung neutralisierender und/oder fällender Agentien, empfohlen.

C. EXPERIMENTELLER TEIL

I. PHARMAKOLOGISCHE PRÜFUNGEN

1. Versuchstiere

Die Toxizitätsprüfungen werden an Mäusen durchgeführt, da diese als relativ billige Laboratoriumstiere in größeren, genetisch einheitlichen Kollektiven zur Verfügung stehen und so eine hinreichend genaue Bestimmung der LD 50 für viele Stoffe vergleichend ermöglichen. Für die orale Applikationsart eignet sich die Maus überdies im Gegensatz zu vielen anderen Tierspezies besonders gut, da sie nicht imstande ist, verabreichte Stoffe zu erbrechen.

Als Versuchstiere dienen 4 bis 6 Wochen alte virginelle Inzucht-Albinomäuse (18-27 g) vom Stamm NMRI, vom "Zentralinstitut für Versuchstierzucht", Hannover, bezogen. Nach der Anlieferung werden die Tiere zunächst einige Tage im Klimaraum bei 23°C und 70 % rel. Feuchte gehalten, wobei sie standardisiertes Preßfutter (SSNIFF) und Leitungswasser ad libitum erhalten.

Für die Versuche werden stets Gruppen mit annähernd gleichem Durchschnittsgewicht ausgewählt, die aus ein und derselben Lieferung stammen. War dies nicht möglich, so wurden Mischkollektive mit einheitlicher Zusammensetzung gebildet.

2. Versuchsanordnung

8-10 Std vor Beginn der Experimente wird den Tieren die Nahrung entzogen, während Wasser weiter ad libitum zur Verfügung steht.

Als Mindestzeit werden 8 Std gewählt, da Literaturangaben zufolge der Mäusemagen nach diesem Zeitraum frei von Nahrung ist. Durch eigene Sektionsbefunde sind diese Angaben bestätigt worden. Magen und obere Darmabschnitte der Versuchstiere waren stets frei von Futterresten, so daß für die Resorption von Giftstoffen bei Versuchsbeginn einheitliche Bedingungen vorlagen.

Nachdem zunächst an einer kleinen Tierzahl die zu erwartende Toxizität ermittelt worden ist, wird in einem größeren Ansatz der Giftstoff in geeignet abgestuften Dosen mit der Magensonde verabreicht. Dabei kommen pro Dosis stets 5 Tiere zum Einsatz. Weiteren Tiergruppen wird in der gleichen Versuchsanordnung zuerst das Antidot und 30 sec später der Giftstoff in ebenfalls gestaffelter Dosierung in den Magen instilliert. Soweit möglich, fanden die Toxizitätsprüfungen an einem Tag statt; in allen Fällen wurden aber die Reihen mit Kohle und "Universalantidot" in gleichzeitig angesetzten Parallelversuchen durchgeführt.

Die Lösungen bzw. Suspensionen von Antidoten und Giften werden in stets gleichen Volumina zu je 25 ml/kg Körpergewicht appliziert. Für "Universalantidot" wird in der Regel eine Dosierung von 1000 mg/kg gewählt, bei Stoffen mit relativ geringer Toxizität (LD 50 >400 mg/kg) 2000 mg/kg. In den dem Dreiergemisch äquivalenten Mengen werden die Antidote Kohle (500 mg/kg bzw. 1000 mg/kg), Tannin, Magnesia usta (250 bzw. 500 mg/kg) sowie andere Kombinationen eingegeben. Nach Verabfolgung der Giftstoffe werden Gruppen zu 5 oder 10 Mäusen in Käfigen gehalten und beobachtet. Dabei werden Vergiftungssymptome, Überlebenszeiten und in einigen Fällen auch die Gewichtsverluste registriert. Mit Strychnin vergiftete Tiere werden in Einzelkäfigen gehalten, da im Kollektiv eine deutlich erhöhte Reflexerregbarkeit und Krampfbereitschaft zu beobachten ist, die zu einer Steigerung der Toxizität führt.

3. Verabfolgung der Gifte und Antidote

Die perorale Applikation von Antidoten und Giften erfolgt in der von BEHRENS ausführlich beschriebenen Weise (6). Als Magensonden dienen starre Kanülen aus V2A-Stahl von 5, 5 cm Länge und 0, 9 mm Durchmesser, an deren Auslauf eine Messingkugel (MS 58) mit einem Durchmesser von 1, 7 mm aufgepreßt ist. Kugel und Auslaufstelle sind glatt poliert. Damit kann die Gefahr einer Perforation des Zwerchfells beim Einführen der Sonde praktisch ausgeschlossen werden. Die Kanüle wird an eine 1 ml fassende Tuberkulinspritze angeschlossen. Nach Aufziehen der Gifte bzw. Antidote wird die Sonde vorsichtig eingeführt und die Spritze zügig entleert.

4. Bestimmung der LD 50

Die Ermittlung der LD 50 erfolgt nach dem von LITCHFIELD und WILCOXON beschriebenen graphisch-rechnerischen Näherungsverfahren, das eine logarithmisch abgestufte Dosierung postuliert (36). Für die Bestimmung der mittleren letalen Dosis werden im allgemeinen 5-8 Gruppen, mindestens jedoch 4 Gruppen mit jeweils 5 Tieren pro dosi herangezogen. Die Genauigkeit des Verfahrens erhöht sich u. a. mit der Steilheit der Dosis-Wirkungskurve und mit der Anzahl der Dosen, die zu einer Letalität zwischen 0 und 100 % in der Gruppe führen. In der Regel liefern Dosisreihen mit einem Faktor von 1, 25 brauchbare Ergebnisse.

Zur statistischen Sicherung der LD 50-Werte werden die Vertrauensgrenzen sowie die Neigungsfunktion ("slope function") und deren Vertrauensgrenzen berechnet ($p = 0, 05$). Als Maß für die durch Antidote vermittelte Schutzwirkung wird der Entgiftungsquotient LD 50 antidotisch behandelte Tiere : LD 50 Kontrollen ("potency ratio") be-

rechnet und zur Präzisierung wiederum dessen Vertrauensgrenzen ($p = 0,05$). Als Vergleichswert für die antidotische Wirksamkeit von Kohle und "Universalantidot" wird in analoger Weise der Aktivitätsquotient $\frac{\text{LD 50 Kohle}}{\text{LD 50 "U.A."}}$ rechnerisch ermittelt.

5. Untersuchungen mit der "Heidelberger Kapsel" (Pharmakologische Prüfungen am Menschen)

"Heidelberger Kapseln" sind leicht verschluckbare drageegroße Radiosender (ϕ 8 mm, l 18 mm), die eine pH-Meßeinrichtung und eine Kleinstbatterie enthalten. Die vom Sender ausgestrahlten Frequenzen werden von einer in Magenhöhe um den Leib der Versuchsperson gelegten Antenne aufgenommen und durch ein Empfangsgerät mit Hilfe eines Schreibers fortlaufend registriert. Mit dieser Meßeinrichtung lassen sich pH-Werte und pH-Wert-Änderungen, die sich in einer Frequenzänderung äußern, über eine längere Zeitspanne erfassen. Aus den registrierten Kurven können u.a. Daten über Ausmaß, Zeitdauer und Geschwindigkeit der durch Einnahme definierter Mengen einer säurebindenden Substanz hervorgerufenen pH-Verschiebung entnommen werden. Nach Angaben aus der Literatur können mit Hilfe der "Heidelberger Kapsel" über einen Zeitraum von 90 min ohne Nacheichen verläßliche Meßwerte aufgenommen werden.

Die Untersuchungen über die Säurebindungsfähigkeit des "Universalantidots" im menschlichen Magen wurden an 12 nüchternen Probanden in insgesamt 16 Sitzungen durchgeführt. Versuchspersonen waren Doktoranden, Studenten und technische Assistenten beiderlei Geschlechts im Alter von 22 bis 29 Jahren, davon 11 ohne Magenanamnese.

Die Kapseln (Einwegkapseln) werden jeweils zunächst 4 min lang in 0,9 %iger Kochsalzlösung aktiviert und dann mit Pufferlösungen von pH 2 und pH 7 bei 37°C geeicht. Nachdem die Probanden die drageegroße Kapsel mit etwa 10 ccm Wasser verschluckt haben, zeigt das Registriergerät meist einen dem Nüchternsaft entsprechenden

pH-Wert von 1,5 bis 2,5 an. Nachdem sich dieser Ausgangs-pH eingestellt hat, wird der Versuchsperson jeweils eine frisch angerührte Aufschlämmung von 5, 10 oder 15 g "Universalantidot" in einem Glas Wasser (ca. 250 ml) verabreicht. (Die Konzentrations- und Mengenverhältnisse 10 g und vor allem "15 g/Glas Wasser" entsprechen den Empfehlungen der meisten Autoren.) Nach Einnahme des Antidots werden die pH-Werte im Magen 90 bis 120 min lang vom Zeitschreiber registriert. Die Probanden befinden sich während der Versuchsdauer in Rückenlage oder, um eine möglichst lange Verweilsdauer der Kapsel im Magen zu erreichen, in linker Seitenlage.

II. BESCHREIBUNG DER VERWENDETEN STOFFE

1. Antidote

a. Als Aktivkohle wurde Carbo medicinalis "Merck" (Art. Nr. 500060) aus einheitlicher Charge verwendet. Die Untersuchung nach den Vorschriften des Arzneibuchs (14) ergab:

Trockenverlust:	2,94 %	(im Trockenschrank durch Trocknen bei 100° bis zur Gewichtskonstanz ermittelt)
Aschegehalt:	0,8 %	
Entfärbung von Methylenblau:	+++	
Sublimattiter:	Von 0,1 g Kohle wurden 0,082 g Quecksilber-(II)chlorid adsorbiert.	

b. Das benutzte Tannin, ebenfalls offizinell, stammte von der Fa. Merck (Acidum tannicum purum pulvis, Art. Nr. 773). Das Präparat wird aus chinesischen, japanischen oder türkischen

Gallen gewonnen. Nach Angaben des Herstellers stellt Acidum tannicum ein chemisch uneinheitliches Gemisch verschiedenartig galloylierter Glukosen dar. Papierchromatographisch läßt sich das verwendete Präparat in 2 Flecken auftrennen, von denen einer als Gallussäure identifiziert werden konnte. Dieser Befund steht im Einklang mit den Untersuchungen von KESSLER und BLUMENBERG (30).

Die Untersuchung von Acidum tannicum DAB 6 ergibt:

Trockenverlust:	4,6 %
Aschegehalt:	0,05 %
Gehalt an Gerbstoff:	90,14 % = 94,69 % i.T. (durch Bindung an Hautpulver bestimmt)
pH-Wert:	1- und 2 %ige wäßrige Lösungen weisen einen pH von 3,3 bzw. 3,2 (bei 20°C) auf
Säuregrad:	1 g Tannin verbraucht zur Neutralisierung 17,1 ml n/10 NaOH.

c. Magnesiumoxid kam in Form der Magnesia usta DAB 6 (Merck, Art.Nr. 5861) zur Anwendung.

d. "Universalantidot" und andere Kombinationen werden vor den Versuchen stets frisch durch Vermischen der einzelnen Komponenten bereitet.

2. Giftstoffe

Die verwendeten Giftstoffe sind nach ihrer Provenienz zusammengestellt:

a. Alkaloide

Aconitiniumnitrat krist. (Merck, Art.Nr. 833)

Atropiniumsulfat krist., DAB 6 (Merck, Art.Nr. 1575)

Chininum hydrochloricum Ph.Helv. V (Fluka AG. N. 51967)

Colchicin krist. reinst DAB 6 (Merck, Art. Nr. 2600)

DL-Coniinhydrochlorid (Fa. Dr. Th. Schuchardt No. 46016)

L-Nikotin-bi-D-tartrat (Fa. Dr. Th. Schuchardt No. 90707)

Strychniniumnitrat krist. DAB 6 (Merck, Art. Nr. 7905)

Yohimbiniumchlorid DAB 6 (Merck, Art. Nr. 8700)

Veratrinum sulfuricum, Ph. Hisp. IX (Merck, Art. Nr. 8533)

b. Insektizide

E 605 forte^{R} (Bayer)

Parexan^{R}, als "Pyrethrum-Derris-Spritzmittel" gekennzeichnet (Riedel-De Haen AG.)

c. Analgetika

Acidum acetylosalicylicum DAB 6 und Phenacetin krist. DAB 6 wurden aus einer Apotheke bezogen (Hersteller unbekannt).

d. Hypnotika

Glutethimid (Doriden^{R}, Ciba AG., Wehr i. Baden) x)

Phenobarbital-Natrium DAB 6 (Luminal-Natrium, Merck, Art. Nr. 500518)

e. Schwermetalle

Arsenik = Acidum arsenicosum DAB 6 (Merck, Art. Nr. 123)

Quecksilber(II)chlorid = Hydrargyrum bichloratum DAB 6 (Merck, Art. Nr. 4417)

f. Cantharidin krist. Erg. B. 5 (Merck, Art. Nr. 2175)

Nitrobenzol Erg. B. 6 (Merck, Art. Nr. 6771)

---

x) Doriden^{R}-Reinsubstanz wurde freundlicherweise von der Fa. Ciba zur Verfügung gestellt, der ich an dieser Stelle herzlich danken möchte.

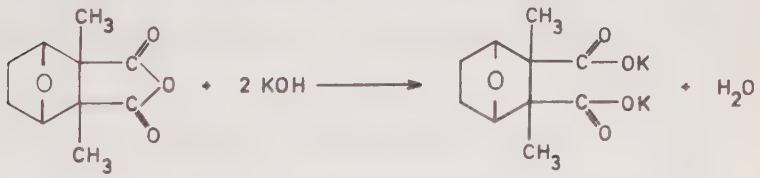
III. HERSTELLUNG DER LÖSUNGEN UND SUSPENSIONEN

1. Lösungen

Sämtliche Lösungen werden vor Beginn der Versuche frisch und ungepuffert angesetzt. Dabei werden in der Regel die gewünschten Konzentrationen durch Verdünnen einer konzentrierten wäßrigen Stammlösung hergestellt.

Chininhydrochlorid, das in kaltem Wasser nur begrenzt löslich ist, wird in n/10 Salzsäure aufgenommen und auf pH 3,2 eingestellt.

Das wasserunlösliche Cantharidin (3,6-oxido-1,2-dimethylhexahydrophthalsäureanhydrid) wird mit stöchiometrischen Mengen heißer wäßriger Kalilauge (2 Mol Lauge pro 1 Mol Cantharidin) in Lösung gebracht und auf pH 8,0 eingestellt. Bei der Behandlung mit Alkali kommt es dabei zu einer Aufspaltung des Rings und zur Bildung des Dikaliumsalzes der 3,6-oxido-1,2-dimethylhexahydrophthalsäure ("Cantharidin-Kalium").



Cantharidin Cantharidin-Kalium

Arsenik wird in Kaliumhydrogencarbonat gelöst. Als Stammlösung dient eine der Sol. Kalii arsenicosi DAB 6 entsprechende 1 %ige Lösung von As_2O_3.

2. Suspensionen

a. Antidote

Kohle, Magnesia usta, "Universalantidot" und andere Antidotgemische werden in den erforderlichen Mengen eingewogen und in einem Meßkolben mit destilliertem Wasser auf 50 ml aufgefüllt. Nach mehrmaligem kräftigem Umschütteln werden die Aufschlämmungen in ein Becherglas von 100 ml transferiert und mit Hilfe eines Magnetrührers aufgewirbelt. Ein Sedimentieren der festen Partikel, das mitunter zu einem Verschluß der Kanüle führt, kann durch schnelles Aufziehen und rasches Entleeren der Spritze verhindert werden. Die Genauigkeit dieses Verfahrens bei einschlägiger Überprüfung beträgt $\pm$ 5 %.

b. Giftstoffe

Nitrobenzol wird in 10 %igem Gummi arabicum-Schleim suspendiert, Acetylsalizylsäure, Acetophenetidin und Glutethimid in fein gepulvertem Zustand in 1 %igem Traganthschleim (Mucilago Tragacanthae Erg. B. 6) aufgeschlämmt (17) und ebenfalls zur gleichmäßigen Verteilung während des Aufziehens mit einem Magnetrührer durchmischt.

IV. BESTIMMUNGSMETHODEN

1. Tannin

Zur Erstellung der Adsorptionsisothermen von Tannin an Kohle werden jeweils 250 mg Carbo med. "Merck" in einem 100 ml Schliffkolben eingewogen. Nach Zugabe von 25 ml Tanninlösung wird die Suspension auf einer Schüttelapparatur bei Zimmertemperatur ($21 \pm 1^{\circ}C$) 30 min lang durchmischt und zur Abtrennung der mit Tannin beladenen Kohle 15 min lang zentrifugiert. Von der überstehenden klaren Flüssigkeit werden 2 x 10, 0 ml abpipettiert und auf dem Wasserbad

zur Trockne eingeengt. Der Gehalt an Tannin wird nach dem Trocknen im Trockenschrank bei 105°C bis zur Gewichtskonstanz gravimetrisch bestimmt.

2. Methylenblau

Zur Messung der Adsorption von Methylenblau an Kohle und Kohle/Tannin (2 : 1) wird nach der oben beschriebenen Versuchsanordnung verfahren. Von der überstehenden blaugefärbten Lösung wird ein aliquoter Teil abpipettiert, falls erforderlich mit destilliertem Wasser verdünnt und mit einem Beckmann-Photometer bei 670 nm ausgemessen. Aus der Extinktion, die in Konzentrationen bis 0,2 mg% dem Lambert-Beerschen Gesetz folgt, wird mit Hilfe einer zuvor erstellten Eichkurve der Gehalt an Methylenblau ermittelt.

3. Phenobarbital

Zur Prüfung der Bindungsfähigkeit von Kohle, Kohle/Magnesia usta und "Universalantidot" gegenüber Phenobarbital-Natrium wird wie folgt verfahren:

100 mg Kohle, 200 mg "Universalantidot" bzw. 150 mg Kohle/Magnesia usta (2 : 1) werden in einen Schliffkolben eingewogen, mit 5,0 ml Wasser versetzt und 5 min lang durchgeschüttelt. Nach Zusatz von 20 ml Phenobarbital-Natriumlösung wird der Ansatz 30 min mit Hilfe einer Schüttelapparatur bei Zimmertemperatur (21 $\pm$ 1°C) durchmischt und anschließend zur Abtrennung der mit dem Adsorbenden beladenen Kohle 15 min lang zentrifugiert. Von der überstehenden klaren Lösung werden sodann 2 x 10 ml abpipettiert und jeweils 10 ml nach Ansäuern mit Weinsäurelösung 3 mal mit 20 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge werden auf dem Wasserbad eingeengt und der Rückstand bei 100° 3 Std lang ge-

trocknet und schließlich mit wasserfreiem Chloroform aufgenommen. Der Gehalt an Phenobarbital wird nach MATTSON und HOLT (39) durch Messen der nach Zugabe von Cobalt(II)azetat und Isopropylamin in wasserfreiem Methanol entstehenden violettroten Färbung bei 560 nm ermittelt.

V. PRÜFUNG DER ADSORPTION VON ALKALOIDEN AN AKTIVKOHLE BEI VERSCHIEDENEM pH

a) Versuchsanordnung

Von einer ungepufferten Stammlösung der Alkaloidsalze (in der Regel 0.5/100.0) werden steigende Mengen (1 ml bis 10 ml) abpipettiert und mit Pufferlösungen vom pH 1.5 (KCl/HCl nach CLARK und LUBS (13)), 5.0, 7.0 und in einigen Fällen vom pH 8.0 (Phosphatpuffer nach SØRENSEN (56)) auf 100.0 ml verdünnt. Von der verdünnten, gepufferten Lösung werden 50 ml entnommen (entsprechend 5 - 50 mg Alkaloidsalz) und in einen zuvor mit genau 25 mg Aktivkohle beschickten Erlenmeyerkolben überführt. Nach 40minütigem Schütteln mit einer Schüttelmaschine bei Zimmertemperatur ($21 \pm 1^{\circ}C$) wird die Suspension dann 30 min lang bei 4000 Umdrehungen zentrifugiert. Dabei erhält man stets eine klare überstehende Lösung, die sich zur Gehaltsbestimmung weiterverarbeiten läßt.

Aus einer aliquoten Menge des Überstehenden wird der Gehalt an nicht adsorbiertem Alkaloid, wie weiter unten besprochen, spektrophotometrisch bestimmt. Aus der Differenz zwischen vorgelegter Alkaloidkonzentration, die zur Kontrolle aus den gepufferten Lösungen mitbestimmt wird, und der Konzentration nach der Behandlung mit Kohle läßt sich die von 25 mg bzw. 1 g Aktivkohle adsorbierte Alkaloidmenge (x/m) errechnen. Für jede Adsorptionsisotherme werden mindestens 5 Werte ermittelt.

b) Bestimmung der Alkaloide

Die Bestimmung von Atropin, Strychnin, Yohimbin und Chinin wird in wäßriger salzsaurer Lösung ($pH < 2$) im UV bei 253.7 nm nach THIES und SORGENFREY (59) mittels zuvor erstellter Eich-

kurven durchgeführt; die restlichen Alkaloide werden in analoger Weise bei ihren Extinktionsmaxima bestimmt:
Nikotin bei 259 nm, Aconitin bei 232 nm, Veratrin bei 260 nm. Als Meßgerät dient ein Zeiss-Spektrophotometer PMQ II. Die Meßlösungen werden direkt durch Verdünnen mit 0.02n-HCl hergestellt, Blindwert ist das der jeweiligen Versuchsanordnung entsprechende Gemisch aus verdünnter Pufferlösung und 0.02n-HCl.

Da die verwendete Aktivkohle, wie eingehende Kontrolluntersuchungen auswiesen, keine störenden Bestandteile abgab, konnte auf eine Abtrennung der Alkaloide durch Ausschütteln verzichtet werden.

Anmerkung:

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit sind am 28.9.1965 auf der 29. Tagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft in Göttingen vorgetragen und in Kurzform veröffentlicht worden (NEUMANN, W.†, P.KREUTZER und D.HENSCHLER: Arch. exp. Path. Pharmak. 253, 76; 1966); die medizinischen Belange der Arbeit sind in der Dtsch. Med. Wschr. 91, 2241 (1966) publiziert worden.

Nach Abschluß der Untersuchungen wurde im Mai 1966 von amerikanischen Autoren eine Arbeit zum gleichen Thema, aber nur mit drei Giftstoffen (Pentobarbital, Strychnin, Malathion) durchgeführt, veröffentlicht: PICCHIONI, A.L., L.CHIN, H.L. VERHULST and B.DIETERLE: "Universal Antidote vs. Activated Charcoal". Tox. Appl. Pharmacol. 8, 447; 1966). Die darin mitgeteilten Untersuchungen bestätigen die hier vorgelegten Ergebnisse und Folgerungen.

D. LITERATURVERZEICHNIS

1	ANDERSEN, A.H.:	Acta pharmacol. (Kbh.) 3, 199 (1947)
2	ARENA, J.M.:	"Poisoning", C.C. Thomas, Springfield/Ill. 1963, S. 24
3	ARENA, J.M.:	Clin. Symposia (Ciba) 18, 5 (1966)
4	BARTELL, F.E. and E.J. MILLER:	J. Amer. Chem. Soc. 45, 1106 (1923)
5	BAUR, H. und M. VON CLARMANN:	Wien. med. Wschr. 106, 1053 (1956)
6	BEHRENS, B.:	Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 103, 39 (1924)
7	BORBÉLY, F.:	Schweiz. Apoth.-Ztg. 104, 426 (1966)
8	BRADLEY, W.B., I.G. SCHNEDORF and A.G. IVY:	Amer. J. dig. Dis. 3, 415 (1936)
9	BRAUN, H.:	"Handbuch der Therapie", Medica Verlag, Stuttgart 1962
10	BROOKES, V.J. and M.B. JACOBS:	"Poisons, Properties, Chemical Identification, Symptoms and Emergency Treatment", 2nd ed., Van-Nostrand, Princeton/N.J. 1958
11	CALIFORNIA STATE BOARD OF PHARMACY:	"Official Antidotes and Label Requirements" Jan. 1, 1952
12	CAVALITTO, C.J. and R. JEWELL:	J. Amer. pharm. Ass. (sci. Ed.) 47, 165 (1958)
13	CLARK und LUBS:	J. Bact. 2, 1 (1917) zit. n. "Documenta Geigy", Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl., Basel 1960, S. 277
14		"Deutsches Arzneibuch, 6. Ausgabe", R. v. Decker's Verlag, Berlin 1926

15 DONE, A.K.: in MODELL, W.: "Drugs of Choice 1964/65", C.V. Mosby Co., St. Louis 1964, S. 815

16 DREISBACH, R.H.: "Handbook of Poisons", Lange Medical Publications, Los Altos/ Calif. 1955, S. 1; 12

17 "Ergänzungsbuch zum Deutschen Arzneibuch 6. Ausgabe", Deutscher Apothekerverlag H. Hösel, Berlin 1941

18 FLURY, F.: in FLURY, F. und H. ZANGGER: "Lehrbuch der Toxikologie" J. Springer Verlag, Berlin 1928, S. 110

19 FORSLING, W., L.G. SILLEN und S. HIETANEN: Acta chem. scand. 6, 901 (1952) zit. n. Gmelins Handbuch der anorganischen Chemie, 8. Aufl. Quecksilber, Teil A, Lieferung 2, Verlag Chemie, Weinheim 1962, S. 812

20 FREUDENBERG, K.: "Tannin, Cellulose, Lignin", J. Springer, Berlin 1933

21 FRIEDHEIM, C. und F. PETERS: "Gmelin-Kraut's Handbuch der anorganischen Chemie", Bd. V, Abt. 2, 7. Aufl., C. Winter, Heidelberg 1914

22 GATTNER, H.: in HEILMEYER, L. und G. HOFFMANN: "Rezepttaschenbuch", 12. Aufl., G. Fischer, Stuttgart 1966, S. 437

23 GLEASON, M.N., R.E. GOSSELIN and H.C. HODGE: "Clinical Toxicology of Commercial Products", 2nd ed., The Williams & Wilkins Co., Baltimore 1963

24 GREIF, S. und H. BRAUN: "Medica Taschenbuch der Vergiftungen", Medica Verlag, Stuttgart 1965

25 HARRISON, T.R. et al.: "Principles of Internal Medicine", 4th ed., Mc Graw Hill, New York 1962, S. 816

26	HAUSCHILD, F.:	"Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie", G. Thieme, Leipzig 1956, S. 239
27	HOBGEN, C.A.M., L.S. SCHANKER, D.J. TOCCO and B.B. BRODIE:	J. Pharmacol. exp. Ther. 120, 540 (1957)
28	JANOT, M.-M. et al.:	Bull. Soc. chim. Fr. 1952, 1085, zit. n. HESSE, M.: "Indolalkaloide in Tabellen" J. Springer Verlag, Berlin 1964
29	KAYE, S.:	"Handbook of Emergency Toxicology", 2nd ed., C.C. Thomas, Springfield/ Ill. 1961, S. 23
30	KESSLER, F.J. und F.W. BLUMENBERG:	Arzneimittel-Forsch. 11, 286 (1961)
31	KOBERT, R.:	"Lehrbuch der Intoxikationen", 1. Aufl., F. Enke Verlag, Stuttgart 1893
32	KOLTHOFF, J.M.:	Biochem. Z. 162, 289 (1925)
33	KRUG, W.H.:	J. Amer. chem. Soc. 17, 811 (1895)
34	KRUPP, M.A. et al.:	"Physician's Handbook", 13th ed., Lange Medical Publications, Los Altos/Calif. 1964, S. 421
35	LIENERT, E. und H. MATHOIS:	Wien. tierärztl. Mschr. 39, 22 (1952)
36	LITCHFIELD, J.T. and F. WILCOXON:	J. Pharmacol. exp. Ther. 96, 99 (1949)
37	LUCAS, G.H.W.:	"The Symptoms and Treatment of Acute Poisoning", H.K. Lewis Co., London 1953
38	LUCAS, G.H.W. and R.J. IMRIE:	in CONN, H.F.: "Current Therapy", W.B. Saunders, Philadelphia 1966
39	MATTSON, L.W. and W.L. HOLT:	J. Amer. pharm. Ass., sci. Ed. 38, 55 (1949)

40	MAYER, H. and L. MARION:	Can. J. Chem. 37, 856 (1952)
41	MELLAN, I. and E. MELLAN:	"Dictionary of Poisons", Philosophical Library, New York 1958
42	MILNE, M.D., B.H. SCRIBNER and M.A. CRAWFORD:	Amer. J. Med. 24, 709 (1958)
43	MÖLLER, J. und H. THOMS:	Realenzyklopädie der gesamten Pharmazie, 2. Aufl., I. Bd., Urban & Schwarzenberg, Berlin/ Wien 1904, S. 707
44	MOESCHLIN, S.:	"Klinik und Therapie der Vergiftungen", G. Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Aufl. 1956; 3. Aufl. 1959; 4. Aufl. 1964
45	MÜHLEMANN, H. und R. HOFSTETTER:	Pharm. Acta Helv. 38, 474 (1963)
46	NÖLLER, H.G. und G. KHODABAKHSH:	Fortschr. Med. 82, 264 (1964)
47	PARKS, L.R. and C.R. BARNES:	J. Amer. Leather Chemists Assoc. 38, 332 (1943)
48	RAUEN, H.M.:	"Biochemisches Taschenbuch", 2. Aufl., 2. Teil, J. Springer, Berlin 1964
49	RODMAN, M.J.:	Physician's Desk Reference 15, 901 (1961)
50	ROSENTHALER, L. und F. TÜRK:	Arch. Pharm. 244, 517 (1906)
51	SABALITSCHKA, T. und W. ERDMANN:	Pharm. Ztg. 71, 374 (1926)
52	SCHANKER, L.S.:	Pharmacol. Rev. 14, 501 (1962)
53	SCHANKER, L.S., P.A. SHORE, B.B. BRODIE and C.A.M. HOBGEN:	J. Pharmacol. exp. Ther. 120, 528 (1957)

54	SCHMIDT-WETTER, R.:	"Vademecum für Pharmazeuten", 6. Aufl., Ed. Cantor, Aulendorf 1966
55	SILVER, H.K., C.H. KEMPE and H.B. BRUYN:	"Handbook of Pediatrics", 6th ed., Lange Medical Publications, Los Altos/Calif. 1965, S. 556
56	SØRENSEN, S.P.L.:	Biochem. Z. 22, 352 (1909)
57	STARKENSTEIN, E.:	in STARKENSTEIN, E., E. ROST und J. POHL: "Toxikologie", Urban & Schwarzenberg, Berlin/Wien 1929
58	THIENES, C.H. and T.J. HALEY:	"Clinical Toxicology", 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia 1964, S. 343, 344
59	THIES, H. und Cl.H. SORGENFREY:	Arch. Pharm. 291, 68 (1958)
60	TRAVELL, J.:	Ann. N.Y. Acad. Sci. 90, 13 (1960)
61	TRAVELL, J.:	J. Pharmacol. exp. Ther. 69, 21 (1940)
62	WADDELL, W.J. and T.C. BUTLER:	J. Clin. Invest. 36, 1217 (1957)
63	WARE, A.H. and V. SMITH:	Quart. J. Pharm. 6, 454 (1933)
64	WIECHOWSKI, W.:	Ther. d. Gegenw. 63, 121 (1922)

ANHANG A

HISTORISCHER ABRISS DER VERGIFTUNGSBEHANDLUNG VOM ALTERTUM BIS ZUM 19. JAHRHUNDERT

Die Bemühungen, Gifte durch Einnehmen von Gegengiften, sog. Antidoten, unschädlich zu machen, kann man bis ins Altertum zurückverfolgen. Die ältesten Überlieferungen lassen darauf schließen, daß schon in frühester Zeit eine wenn auch beschränkte Kenntnis von Giften des Tier-, Pflanzen- und Mineralreichs vorhanden war. In Griechenland wurden zur Zeit des SOKRATES Gifte zur Vollstreckung der Todesstrafe herangezogen, zum Selbstmord benutzt und nicht selten zu kriminellen Zwecken mißbraucht. Das älteste vollständig erhaltene Werk, das das toxikologische Wissen der Antike widerspiegelt, stammt von NICANDER VON COLOPHON (185-135 v. Chr.). Es ist ein aus 630 Hexametern bestehendes Gedicht über Gifte und ihre Antidote: "Alexipharmaka" (20).

Das Repertoire der Alten an Gegenmitteln bleibt gut übersehbar, soweit es sich um einzelne Stoffe handelt. So flößten die griechischen Ärzte bei Vergiftungen als Antidot heißes Öl ein und führten Erbrechen herbei, um so eine weitere Resorption des Giftes zu verhindern. Bei PLINIUS SECUNDUS (23-79 n. Chr.) nimmt die Milch, besonders die von wilden Tieren, als Antidot eine hervorragende Stellung ein. Eselsmilch soll u. a. die Wirkung von Hyoscyamus "vernichten", Ziegenmilch soll Canthariden unschädlich machen (24). Der Bolus, ein uraltes gegen die verschiedensten Erkrankungen verwendetes Heilmittel, wird schon von DIOSCORIDES, einem Zeitgenossen des PLINIUS, als Gegengift erwähnt (7). Hoher Wertschätzung erfreute sich damals die auf der Insel Lemnos gewonnene terra sigillata. GALEN (129-199 n. Chr.) weiß zu berichten, daß die "terra lemnia"

vor Vergiftungen schütze und auch nach der Einnahme von Giften wirksam sei (11).

Weit schwieriger wird die Sichtung, wenn man die Antidotgemische aufgreift. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, überwiegt bei DIOSCORIDES und GALEN die Empfehlung von zusammengesetzten Antidoten. Das berühmteste Gegengift des Altertums, das Antidot des MITHRIDATES, setzte sich, so berichtet PLINIUS, aus 54 verschiedenen Bestandteilen zusammen (25). Es ist nach dem König MITHRIDATES VI. von Pontus (120-63 v.Chr.) benannt, der sich vor Vergiftungen zu schützen suchte, indem er täglich nach vorheriger Einnahme von Antidoten verschiedene Gifte schluckte, um sich ohne Schaden daran zu gewöhnen (23). Einen Überblick über die im Altertum geschätzten Gegenmittel vermittelt GALEN. Im 2. Buch seines Werkes "De Antidotis" stellt er zahlreiche zu seiner Zeit bekannte Antidotgemische gegen Vergiftungen zusammen (10).

Gestützt auf die Autorität GALENs standen solche oft aus einer Vielzahl von Einzelstoffen bestehenden Kompositionen als Theriaka, Alexipharmaka, Mithridatia länger als 1 1/2 Jahrtausende in hohem Ansehen. Das Antidot des MATTHIOLUS gegen die Gifte und den Schmerz, eine Mischung aus insgesamt 250 Bestandteilen, wird noch 1618 in der Londoner Pharmakopöe geführt, im Jahre 1746 findet sich nach Angaben von SHARP in derselben Pharmakopöe ein "Mithridatium sive Confectio Damocratis", das 46 Ingredientien aufweist (26).

Die Vorstellungen, die vom Altertum bis ins 18. Jahrhundert von der Wirkungsweise der Antidote herrschten, waren mystisch und in der Regel weder rational noch empirisch begründet. Man glaubte an ein einheitliches Giftprinzip und suchte nach Universalgegengiften, d.h. nach Schutz- und Heilmitteln, mit denen man alle nur

erdenklichen Gifte, so manchmal auch die Bisse giftiger Schlangen, und Insekten, unschädlich machen konnte.

Eine Wende in der Anschauung über die Wirkung von Gegengiften wurde erst gegen Ende des 18. Jahrhunderts durch die zunehmende Erforschung und Aufklärung der chemischen Verhaltensweisen von Giftstoffen herbeigeführt. Die Erkenntnisse, die man aus Neutralisations- und Fällungsreaktionen in vitro gewonnen hatte, führten zu der Vorstellung, man könne Gifte im Magen-Darmtrakt in schwerlösliche und dadurch weniger giftige oder ungiftige Verbindungen überführen und sie so von der weiteren Resorption fernhalten.

Zunächst ist das Bemühen zu erkennen, für jedes Gift ein spezifisches (chemisches) Gegenmittel zu finden.

HAHNEMANN empfahl 1780 als Antidot des Arsens eine Seifenlösung (12), um 1800 wurden Calciumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat und Magnesiumoxid zur Neutralisation bei Säurevergiftungen herangezogen. Das Eiweiß (in Form von Eiereiweiß oder Milch), für dessen Verwendung als Antidot sich besonders ORFILA einsetzte, sollte zur Inaktivierung von Quecksilbersalzen von Nutzen sein (22). Die Eingabe von Glauber- oder Bittersalz wird schon 1806 als therapeutische Maßnahme zur Fällung von Bariumionen vorgeschlagen (17). Als chemische Antidote wurden ferner u.a. Pflanzensäuren (gegen Alkaloide), Schwefelleber, Ferrocyankalium oder Schwefeleisen (gegen Metallgifte), Chlorwasser (gegen tierische Gifte) und Jod (gegen Alkaloide) empfohlen. BUNSEN und BERTHOLD führten 1846 das Eisenoxidulhydrat als "Antidotum Arsenici" in den Arzneischatz ein (6).

Neben diesen meist gegen ein bestimmtes Gift wirksamen Gegen-

mitteln suchte man auch nach Antidoten, die imstande waren, auf chemischem Wege eine größere Zahl von Stoffen oder Stoffgruppen zu inaktivieren. Als solche "allgemeine" Gegengifte wurden u.a. Essigsäure, Gerbsäure, Pectinsäure, gebrannte Magnesia, Seife, Tier- und Pflanzenkohle vorgeschlagen (Übersicht bei HUSEMANN und HUSEMANN (14)). Die Auswahl chemischer Antidote wurde jedoch mehr oder weniger willkürlich getroffen und die im Reagenzglasversuch gewonnenen Erkenntnisse kritiklos auf die Vorgänge im menschlichen Organismus übertragen. So waren die entstandenen Reaktionsprodukte oft nicht weniger giftig als der unveränderte Giftstoff oder sie gingen im sauren Milieu des Magens wieder in Lösung. Vielfach waren die empfohlenen Antidote selbst nicht frei von toxischen Eigenschaften. Über systematische tierexperimentelle Prüfungen finden sich im Schrifttum des 19. Jahrhunderts nur wenige Angaben, Berichte über klinische Erfahrungen mit Antidoten fehlen indes völlig, abgesehen von der Beschreibung ganz vereinzelter Fälle.

Darüber hinaus weist eine kritische Durchsicht der Handbücher über Vergiftungen aus, daß über Wert und Unwert der genannten chemischen Antidote von den einzelnen Autoren z.T. sehr widersprechende Ansichten geäußert werden. Eine einheitliche Lehrmeinung bezüglich der Anwendung entgiftender Mittel bei peroralen Intoxikationen konnte sich bis in die 20er Jahre unseres Jahrhunderts nicht durchsetzen. Die Bemühungen, auf chemischer Basis ein Universalantidot zu finden, sahen schon HUSEMANN und HUSEMANN (1862) als gescheitert an (14).

Um so verständlicher erscheint daher das Bestreben, mehrere in ihrer Anwendung beschränkte Gegenmittel zu einem allgemeinen, d.h. gegenüber einer größeren Anzahl von Giften wirksamen Antidot, zu kombinieren.

1846 schlug DUFLOS in einer vorläufigen Mitteilung eine Mischung aus Schwefeleisen, Eisenoxidulhydrat und Magnesia vor (9), die als 'Antidotum universale' Metallgifte, Cyanverbindungen und die meisten nicht flüchtigen Alkaloide inaktivieren soll (13).

MIALHE nennt 1856 als allgemeines Gegengift bei Metall- und Säureintoxikationen eine Kombination aus 4 Teilen Schwefeleisen und 1 Teil gebrannter Magnesia (18).

DORVAULT schreibt 1872 einer wäßrigen Aufschlämmung aus gleichen Teilen Magnesia, Eisenoxidhydrat und Tierkohle entgiftende Eigenschaften gegenüber Cyaniden, Metallen und Alkaloiden zu (8).

Von JEANNEL wurde schließlich 1875 ein 'Antidot multiple' inauguriert, das bei Bedarf durch Mischen einer Eisensulfatlösung mit Kohle und Magnesiumoxid frisch hergestellt werden sollte (15). Die Empfehlung dieses "vielfachen" Gegengiftes rechtfertigt JEANNEL mit Versuchen in vitro und mit Tierexperimenten am Hund. In vitro hielt die Antidotkombination Arsenverbindungen, Zinksalze und Digitalis quantitativ zurück, Kupferazetat, Sublimat, Morphinhydrochlorid und Strychninsulfat nur zum Teil. Im Tierversuch erwies sie sich wirksam gegen letale Dosen von Arsenik, Natriumarsenat, Digitalis und Sublimat; gegenüber Strychninsulfat trat nur eine geringe Schutzwirkung auf, die sich in einer verlängerten Überlebenszeit des Versuchstieres äußerte (15).

Die von DORVAULT und HEANNEL empfohlenen Antidotkombinationen wurden z.T. in etwas abgewandelter quantitativer Zusammensetzung ins angelsächsische Schrifttum übernommen und erfreuten sich um 1900 als "allgemeine" Antidote für unbekannte Gifte einer gewissen Beliebtheit (2, 5, 27, 28), einen festen Platz im Arzneischatz konnte jedoch keines der genannten Gemische erringen. Im neueren

Schrifttum schenken nur BROOKES und JACOBS (3) dem JEANNEL-schen Antidot noch Beachtung.

Auch ein von BENSLEY und JORON empfohlenes Gemisch aus Kohle, Tannin und Jodtinktur, das besonders bei Alkaloidintoxikationen von Nutzen sein soll (1), konnte sich nicht weiter durchsetzen.

Zwei der im 19. Jahrhundert aufgekommenen ungemischten Antidote werden dagegen in größerem Umfange noch heute zur Inaktivierung per os aufgenommener Gifte eingesetzt. Allgemeine Anwendung findet, namentlich in angelsächsischen Ländern, die Gerbsäure zur Fällung gewisser Alkaloide, Glykoside und Schwermetalle (21, 29); im deutschen Sprachraum wird zur Bindung verschiedenster Giftstoffe häufig Aktivkohle empfohlen (4, 16, 19).

LITERATURVERZEICHNIS ZU ANHANG A

1) BENSLEY, E.H. and G.E. JORON: in STEWART, C.P. and A. STOLMAN: "Toxicology" Vol. II, Academic Press, New York/London 1961, S. 814

2) BLYTH, A.W.: "Poisons, Their Effects and Detection", London 1895, S. 701

3) BROOKES, V.J. and M.B. JACOBS: "Poisons; Properties, Chemical Identification, Symptoms and Emergency Treatment", 2nd ed., Van-Nostrand, Princeton/N.J. 1958

4) BRUGSCH, H. und O.R. KLIMMER: "Vergiftungen im Kindesalter", 2. Aufl., F. Enke, Stuttgart 1966

5) BRUNDAGE, A.H.: "A Manual of Toxicology", 4th ed., H. Harrison Co., New York/London 1904, S. 60

6) BUNSEN und BERTHOLD: "Das Eisenoxydhydrat, ein Gegengift der arsenigen Säure", Göttingen 1834, zit. n. HUSEMANN T. und A. HUSEMANN (14)

7) DIOSCORIDES, P.: "Kreutterbuch des Pedacius Dioscorides", übers. v. J. Jantzen, Franckfurt 1546

8) DORVAULT: Officine, Paris 1872, S. 1027, zit. n. JEANNEL, J. (15)

9) DUFLOS, A.: Arch. Pharm. 45, 176 (1846)

10) GALENUS, C.: "Opera Omnia. XIV." Nachdruck G. Olms Verlagsbuchhandlung, Hildesheim 1965

11) GALENUS, C.: zit. n. MEGELE: Münch. med. Wschr. 46, 373 (1899)

12) HAHNEMANN, S.: zit. n. HUSEMANN, T. und A. HUSEMANN: "Handbuch der Toxikologie", Berlin 1862

13) HARNACK, E.: "Lehrbuch der Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre", L. Voss, Hamburg und Leipzig 1883, S. 456.

14) HUSEMANN, T. und A. HUSEMANN: "Handbuch der Toxikologie", G. Reimer, Berlin 1862

15) JEANNEL, J.: Ann. Hyg. publ. (Paris) 43, 444 (1875)

16) KUSCHINSKI, G. und H. LÜLLMANN: "Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie", G. Thieme, Stuttgart 1964

17) MARX, K. F. H.: "Geschichtliche Darstellung der Giftlehre", II. Abt., Göttingen 1829

18) MIALHE: Chimie appliquée a la physiologie 1856, 461; 539, zit. n. JEANNEL, J. (15)

19) MOLL, H.: Dtsch. Ärztebl. 61, 2191 (1964)

20) NICANDER: "The Poems and Poetical Fragments", ed. by GOW, A. S. F. and A. F. SCHOLFIELD, University Press, Cambridge 1953, S. 94ff

21) OETTINGEN, W. F. von: "Poisoning", W. B. Saunders Co., Philadelphia/London 1958, S. 13

22) ORFILA, M.: "Rettungsverfahren bei Vergiftungen und im Scheintode", Berlin 1819

23) PLINIUS SECUNDUS, C.: "Naturalis historia" Lib. XXV, 3, D. Detlefsen Recens., Weidmann, Berlin 1868

24) PLINIUS SECUNDUS, C.: "Naturalis historia", Lib. XXVIII, 45, D. Detlefsen Recens., Weidmann, Berlin 1868

25) PLINIUS SECUNDUS, C.: "Naturalis historia", Lib. XXIX, 8, D. Detlefsen Recens., Weidmann, Berlin 1868

26) SHARP, G.: Pharm. J. Pharm. (London) 1911, 549

27) SHOEMAKER, J.: "A Practical Treatise on Materia Medica and Therapeutics", 3rd ed., London 1895, S. 63

28) SMITH, F. J.: "Medical Jurisprudence and Toxicology", London 1900, S. 296

29) SOLLMAN, T.: "A Manual of Pharmacology", 8th ed., W. B. Saunders Co., Philadelphia/London 1957

ANHANG B

DAS "UNIVERSALANTIDOT" UND SEINE KOMPONENTEN

1956 fand durch MOESCHLIN eine aus 1 Teil Magnesia usta, 1 Teil Gerbsäure und 2 Teilen Aktivkohle bestehende Kombination als "Antidotum universale" Eingang ins deutsche Schrifttum (65). Dieses Gemisch soll, in Dosen zu ca. 15 g als dünne Paste verabreicht, bei peroralen Intoxikationen eine komplexe antidotische Wirkung entfalten. Magnesiumoxid soll Säuren ohne Gasbildung neutralisieren, Tannin mit vielen Alkaloiden und Schwermetallen unlösliche Salze bilden. Kohle soll schließlich als "am stärksten wirksames Adsorbens" (65) von Nutzen sein.

Die Einzelkomponenten des MOESCHLINschen Antidots, Magnesiumoxid, Tannin und Kohle sind als Gegenmittel bei Vergiftungen bereits im vorigen Jahrhundert vorgeschlagen worden.

Magnesia usta wird in Handbüchern über Vergiftungen schon früh als Gegenmittel aufgeführt.

Der Stoff, von BLACK 1755 erstmals dargestellt, wurde 1804 von MANDEL als Antidot gegen Arsenik und 1814 von GRAF gegen Arsenik und Sublimat empfohlen (49). ORFILA betrachtet die "verkalkte Magnesia" 1819 als das beste Mittel zur Entgiftung von Säuren und Phosphor (69). BUSSY erhebt schließlich das Magnesiumoxid 1846 zum "allgemeinen" Antidot gegen Arsenik, Metallsalze, Morphin und Strychnin (19). Im selben Jahr wird berichtet, daß ein mit Arsenik vergifteter Mann durch Einnehmen von gebrannter Magnesia gerettet werden konnte (20). In den Lehrbüchern der Toxikologie tritt Magnesiumoxid, wenn man von seiner Empfehlung als Neutralisans bei Säureintoxikationen absieht, hinter anderen chemischen Antidoten jedoch zurück.

Eine größere Rolle spielt in der Vergiftungsliteratur schon Gerbsäure.

Gerbsäurehaltige Pflanzenauszüge wurden schon 1791 gegen

die "nachteiligen Folgen des Brechweinsteins" empfohlen (61). Als eigentümlicher Bestandteil der Galläpfel wurde die Gerbsäure 1793 von DEYEUX und 1795 von SEQUIN isoliert, sie gaben dem von ihnen erhaltenen Stoff den Namen Tannin. PELOUZE zeigte 1834, daß ein großer Teil der Alkaloide mit Tannin beinahe unlösliche Niederschläge bildete (70). LÜDICKE wandte 1842 Gerbsäure mit Erfolg bei einer Strychninvergiftung an (59), 1859 wurde ein Mann, der 15 g nux vomica eingenommen hatte, durch die Eingabe eines Galläpfeldekoktes gerettet (13). MOREL behandelte 1872 3 Atropinintoxikationen erfolgreich mit Tannin (67). Auf Grund von Tierexperimenten wurde Gerbsäure von CHANSAREL 1838 als Antidot bei Pilzvergiftungen (23) und von KURZAK 1859 bei Strychninintoxikationen empfohlen. KURZAK kommt durch Versuche an Kaninchen und Hunden zu dem Schluß, daß die Gerbsäure auch dann von großem Nutzen als Antidot sei, wenn die in vitro schwerlöslichen Strychnintannate im Magen-Darmtrakt der Versuchstiere verbleiben und ein Erbrechen nicht herbeigeführt wird (54). In Lehr- und Handbüchern des 19. Jahrhunderts wird Tannin als Gegenmittel bei Schwermetall- und Alkaloidvergiftungen häufig an erster Stelle genannt (8, 25, 72), doch wird von den meisten Autoren auf die Notwendigkeit hingewiesen, sofort nach Eingabe der Gerbsäure Erbrechen auszulösen oder eine Magenspülung durchzuführen, da viele durch Tannin erzeugte Niederschläge im Magensaft löslich seien. Tannin wird auch heute noch, namentlich in angelsächsischen Monographien als Alkaloid- und Schwermetallantidot empfohlen.

K o h l e als Antidot nimmt im historischen Schrifttum von den drei Stoffen den breitesten Raum ein.

Schon im 15. Jahrhundert war bekannt, daß Holzkohle die Fähigkeit besitzt, gefärbte Lösungen zu entfärben. 1785 wurde diese in Vergessenheit geratene Eigenschaft von LOWITZ wiederentdeckt und schon 1794 zur Klärung von Rohrzuckersäften in einer englischen Zuckerfabrik großtechnisch ausgewertet (50). 1829 stellte GRAHAM fest, daß die Lösungen verschiedener Metallsalze durch Schütteln mit Kohle praktisch quantitativ von ihrem Metallgehalt befreit werden konnten (40). WARINGTON und WEPPEN wiesen 1848 nach, daß durch Tierkohle Bitterstoffe und Chinin völlig, Metallsalze zu einem großen Teil 'gefällt' wurden (87). Als Antidot erscheint die Holzkohle erstmals 1813 im Schrifttum. Der französische Arzt BERTRAND schlug auf Grund eines Selbstversuchs mit Arsenik und Experimenten am Hund mit Sublimat und Arsenik die Holzkohle als Antidot gegen Arsen und Quecksilber vor (10). 1830 demonstrierte der Apotheker THOUERY auf dramatische Weise die entgiftende Wirkung der Kohle, indem er, ohne zu erkranken, 1 Gramm Strychninsulfat mit 15 Gramm Kohlepulver einnahm (85). 1834 konnte der amerikanische Arzt HORT durch Verabfolgen von Holzkohlenpulver und Haferschleim einen Mann retten, der 1/2 Teelöffel voll Sublimat eingenommen hatte (48). GARROD zeigte 1846 an Versuchen

mit Meerschweinchen, Hunden und Kaninchen, daß durch gleichzeitige perorale Applikation von Tierkohle die Giftwirkung von Strychnin, Belladonna, Aconitin, Schierling, Canthariden und Cyanwasserstoff aufgehoben werden kann; bei gewissen Schwermetallvergiftungen zieht GARROD die Kohle sogar den herkömmlichen Antidoten vor (35). RAND bestätigt die entgiftende Wirkung der Kohle u.a. durch Selbstversuche mit Morphinsulfat, Belladonnaextrakt und Digitalispulver, schließt sich jedoch nicht der Ansicht GARRODs an, die Tierkohle übertreffe die antidotische Wirkung des Eisenoxidhydrats gegenüber Arsen (75).

Trotz der Experimente von GARROD und der Selbstversuche von BERTRAND, THOUERY und RAND konnte die Kohle in den meisten Monographien und Lehrbüchern des 19. und des beginnenden 20. Jahrhunderts als Antidot keine Anerkennung finden.

So zweifeln ORFILA und TAYLOR (zit.n. PEREIRA (71)), zwei der prominentesten Vertreter der Toxikologie im 19. Jahrhundert, an der Brauchbarkeit der Kohle. HUSEMANN und HUSEMANN behaupten schließlich, die Kohle mache keines der sonst gebräuchlichen Gegenmittel entbehrlich (49); nach v. BOECK soll Kohle sogar gegenüber Strychnin (!) "mehr oder weniger unwirksam" sein (13). Um die Jahrhundertwende ist die Anwendung von Kohle praktisch in Vergessenheit geraten.

Die Kohletherapie wurde erst 1910 von dem Prager Pharmakologen WIECHOWSKI wieder ins Leben gerufen.

Die Voraussetzungen für einen zielbewußten Einsatz der Kohle als Gegengift wurden zunächst einmal durch verbesserte Herstellungsverfahren geschaffen, welche es ermöglichten, aus verschiedenen Stoffen vegetabilischer und animalischer Provenienz kohlenstoffhaltige Adsorbentien mit großer Oberfläche zu erzeugen. Diese "aktiven" Kohlen übertrafen die herkömmlichen Holz-, Knochen- und Tierkohlen in ihrer Bindungsfähigkeit um ein Vielfaches. Die Erforschung der Adsorptionsgesetze durch OSTWALD (1880), FREUNDLICH (1906) und LANGMUIR (1916) ermöglichte eine Vorstellung von dem bis dahin unbekannten Wirkungsmechanismus der Kohle. Mit dem auf Vorschlag WIECHOWSKIs ins DAB 6 aufgenommenen Methylenblautest wurde schließlich ein Kriterium für die medizinische Verwendbarkeit von Aktivkohlen geschaffen.

WIECHOWSKI beschäftigte sich zunächst mit der Frage, ob die

in vitro nachweisbare adsorptive Bindung an Kohle stabil genug sei, um eine Entgiftung unter biologischen Bedingungen herbeizuführen. Er konnte zeigen, daß z.B. letale Dosen von Strychnin, Phenol, Morphin und Diphtherietoxin beim Kaninchen ihre Toxizität verlieren, wenn sie vor der peroralen oder subcutanen Applikation an Kohle adsorbiert werden (89). Da die Bindung von Giftstoffen an Kohle, wie weitere Untersuchungen WIECHOWSKIs ausweisen, in vivo reversibel ist und dadurch ein Teil des Giftes, wenn auch verzögert, wieder zur Resorption gelangen kann, empfiehlt WIECHOWSKI zur Beschleunigung der Magen-Darm-Passage den Zusatz von Magnesiumsalzen als Laxantia (90).

Die von WIECHOWSKI eingeführte Adsorptionstherapie wurde erstmals von ADLER (1) und KLEMPERER (52) in der Praxis mit Erfolg angewendet, u.a. bei Intoxikationen mit Sublimat, Arsen, Lysol, Phosphor, Veronal und Morphin. Nach WIECHOWSKI setzten sich besonders FLURY (33), STARKENSTEIN (83) und LESCHKE (56) für die Medizinalkohle als Adsorbens für verschiedene Gifte ein. SCHÜBEL (79) und STARKENSTEIN (83) betrachten es sogar als Kunstfehler, wenn bei peroralen Vergiftungen jeder Art die Verabfolgung von Aktivkohle unterbleibt.

GROÁK, RÁCZ und ERDÖS (42) und insbesondere ANDERSEN (2, 3) führten in neuerer Zeit umfangreiche Studien durch, welche die hervorragende Entgiftungsfähigkeit der Aktivkohle gegenüber Stoffen verschiedenster chemischer Struktur unter Beweis stellen.

In vielen in den letzten Jahren aufgelegten deutschsprachigen Lehr- und Handbüchern, die sich mit der Therapie von Vergiftungen befassen (17, 34, 55), sowie in einschlägigen Aufsätzen (66, 68) wird daher die Eingabe von wäßrigen Kohleaufschlämmungen als wichtigste Maßnahme zur Bindung noch nicht resorbierter Gifte im Magen-Darmtrakt erachtet.

So gibt es zunächst kein wissenschaftlich hintergründetes Motiv dafür, daß MOESCHLIN sich zu einer Empfehlung der Antidotkombination

aus Kohle, Tannin und Magnesia usta entschließt und sie als "eigentliches" Antidot (65) der unvermischten Aktivkohle sogar vorzieht. MOESCHLIN bezieht sich lediglich auf ein 1953 in England aufgelegtes Büchlein von LUCAS über Symptome und Behandlung akuter Vergiftungen, das jedoch keinerlei Hinweise auf experimentelle Untersuchungen oder klinische Erfahrungen enthält (57).

Eine Durchsicht der neueren toxikologischen Literatur des Auslandes zeigt nun überraschend, daß das "Antidotum universale" in den meisten englischen und amerikanischen Monographien über Vergiftungen als Therapeutikum aufgeführt ist und auch von französischen Autoren warm empfohlen wird. In den Vereinigten Staaten ist das "universal antidote" sogar als Spezialität RES-Q (37, 80), Antidose Powder (5) und P.A.K. (80) in Apotheken erhältlich und wird auf klinischen Stationen, die sich mit der Behandlung von Intoxikationen befassen, vorrätig gehalten. Wie eine weitgezogene Literaturrecherche aufweist, wurde das "Universalantidot" bereits um die Jahrhundertwende inauguriert.

Es wird erstmals 1904 von HAINES (43) erwähnt. Im gleichen Jahr nimmt es BRUNDAGE in die 4. Auflage seines "Manual of Toxicology" auf (18). Während BRUNDAGE das Dreiergemisch neben den von DORVAULT und JEANNEL empfohlenen Kombinationen als allgemeines Antidot bei unbekanntem Gift vorschlägt, nennt es HAINES bereits "universal antidote". Angaben über die Herkunft des Gemisches fehlen bei beiden Autoren. Da sich jedoch HAINES, wie auch aus der 2. Auflage (1923) seines Buches hervorgeht, sehr gewissenhaft in der Bearbeitung und Kommentierung neuerer Untersuchungen zeigt, darf man annehmen, daß damals keine experimentellen Arbeiten über das "Universalantidot" vorgelegen haben. HAINES begründet die Empfehlung des "Universalantidots" damit, daß man bei unbekannter Natur des Giftes mit der Eingabe einer Kombination von 2 oder mehreren Gegenmitteln "wenigstens zu einem gewissen Grad" eine Anzahl von Giftstoffen inaktivieren

könne. Die Kohle soll Alkaloide und viele andere Gifte adsorbieren, Gerbsäure wird als Fällungsmittel für Alkaloide und Schwermetalle, Magnesia usta schließlich als Neutralisans und als das nach dem Eisenhydroxid wohl beste Arsenikantidot empfohlen. Das Gemisch aus 2 Teilen Kohle, 1 Teil Gerbsäure und 1 Teil Magnesia habe "somewhat questionably" den Namen "Universalantidot" erhalten. Aus dieser vorsichtigen Formulierung könnte man entnehmen, daß das Dreiergemisch schon vor HAINES bekannt war. Ein Studium der einschlägigen Literatur, insbesondere der vor 1904 in England und USA aufgelegten Handbücher über Vergiftungen gibt indes für diese Annahme keine Bestätigung. Die meisten Autoren beschränken sich zu dieser Zeit auf die Empfehlung ungemischter Antidote, einige empfehlen als allgemeines Antidot das "Antidot multiple" von JEANNEL.

In den ersten 45 Jahren nach der Propagierung durch HAINES und BRUNDAGE wurde das "Universalantidot" zunächst nur von wenigen angelsächsischen Autoren aufgegriffen: 1925 von ROBERTSON (76) und HAMILL (44), 1930 von WEBSTER (88), 1937 von McNALLY in einer etwas abgewandelten Zusammensetzung mit 1 Teil Fullererde (62), 1939 von DAVISON (26) und 1948 von BIRCH (12). Im gleichen Jahr wird es als Antidot in der Kinderpraxis erwähnt (4). Einer besonderen Wertschätzung in der Vergiftungsliteratur konnte sich das "Universalantidot" jedoch bis 1950 nicht erfreuen.

Seit Anfang der 50er Jahre setzte sich das Dreiergemisch jedoch in zunehmendem Maße durch; wir haben es bis heute in mehr als 30 Darstellungen ausländischer Autoren erwähnt und empfohlen gefunden[x]. Die Bezeichnung "Universalantidot" für die Kombination Kohle/Tannin/Magnesiumoxid wurde darüberhinaus als feststehender Begriff in medizinische Nachschlagewerke aufgenommen (30, 60).

---

x) Literaturnachweis:
6, 7, 11, 16, 21, 22, 24, 27, 28, 29, 31, 32, 37, 38, 39, 45, 46, 51, 53, 57, 58, 63, 64, 65, 73, 74, 77, 80, 81, 82, 84.

Auch im deutschen Schrifttum fand das "Antidotum universale" nach der Einführung durch MOESCHLINs Standardwerk "Klinik und Therapie der Vergiftungen" (1956) weitere Verbreitung durch BAUR und VON CLARMANN (9), BRAUN (15) und GREIF und BRAUN (41). Von GATTNER wurde die Antidotkombination als Rezeptur in HEILMEYERs Rezepttaschenbuch aufgenommen (36), SCHMIDT-WETTER führt das "Antidotum universale" im "Vademecum für Pharmazeuten" auf (78). In der Schweiz schlug BORBÉLY erst kürzlich wieder die Dreierkombination als wichtiges Mittel zur ersten Hilfe bei Vergiftungen vor (14).

Die Empfehlung des "Universalantidots" zur Bindung von Giften im Magen-Darmtrakt wird jedoch weder in der älteren noch in der jüngsten Literatur über Intoxikationen durch Hinweise auf experimentelle Untersuchungen oder Erfahrungen an einem größeren Krankengut gestützt.

Während DEICHMANN und GERARDE (27) und LUCAS (57) Aktivkohle und "Universalantidot" bei der Behandlung verschiedener Vergiftungen als gleichwertig ansehen, halten GLEASON, GOSSELIN und HODGE 1963 das Gemisch für wirksamer als Kohle allein (37). In einigen Veröffentlichungen wird auf die Empfehlung von Kohle sogar ganz verzichtet (11, 22, 80, 82).

Entgegen seinem ursprünglichen Verwendungszweck als Gegenmittel bei Vergiftungen mit unbekannter Ursache (18, 43) wird das "Universalantidot" in vielen modernen Monographien als Spezifikum bei bestimmten Intoxikationen vorgeschlagen [x]. In der vom California State Board of Pharmacy herausgegebenen Broschüre "Offcial Antidotes" nimmt es einen bevorzugten Platz ein und wird u. a. bei Vergiftungen mit Alkaloiden, Schwermetallen, Barbituraten, Insektiziden und bei

---

x) Literatur: 16, 21, 29, 37, 57, 58, 63, 65, 77, 84

Nahrungsmittelintoxikationen vorgeschlagen (21). FABRE, TRUHAUT und RÉGNIER halten die Dreierkombination u.a. bei Glykosidvergiftungen und Intoxikationen mit Alkalilaugen für wirksam (32). Nach THIENES und HALEY stellt das "Universalantidot" das "wohl beste Mittel zur vorübergehenden Inaktivierung von Alkaloiden" dar (84).

Die Popularität, die das "Universalantidot" heute in den USA genießt - die Einführung als Spezialität auf dem Arzneimittelmarkt wurde bereits eingangs erwähnt - äußert sich schließlich auch darin, daß bei Fehlen der Kombination Kohle/Tannin/Magnesia usta (2:1:1) als Ersatz vielfach eine "Haushaltsmischung" aus 2 Teilen verbranntem Weißbrot ("burned toast"), 1 Teil starkem schwarzen Tee ("strong tea") und 1 Teil Magnesiamilch ("milk of magnesia") empfohlen wird (6, 7, 38, 51, 64, 81, 86). Dabei hatte im gleichen Land schon LEHMAN experimentell nachgewiesen, daß "burned toast" praktisch keinerlei adsorbierende Eigenschaften besitzt (55a).

Kritische Urteile über Wert und Unwert des "Universalantidots" sind selten. So regt COOPER 1958 an, das Tannin, dessen antidotische Wirksamkeit er bezweifelt, im Dreiergemisch durch gleiche Teile Kaolin zu substituieren (24). DONE behauptet, das "Universalantidot" sei in den meisten Fällen als Gegenmittel von geringem Wert; er kann sich nur zu einer Empfehlung bei Strychnin- und Nikotinintoxikationen entschließen (29). Auch HOLT und HOLZ bezweifeln den Wert der Kombination. Sie geben der reinen Aktivkohle den Vorzug und äußern den Verdacht, daß Magnesiumsalze die Adsorptionskapazität der Kohle beeinträchtigen könnten. Säurebindende Substanzen in einem "Universalantidot" halten die Autoren überdies für unzweckmäßig, da weitaus mehr Vergiftungen durch Laugen, als durch Säuren hervorgerufen würden (47).

Zusammenfassend kann gesagt werden: Das "Universal-antidot", erstmals um die Jahrhundertwende empfohlen, erfreut sich seit etwa 10 Jahren im Schrifttum allgemeiner Beliebtheit. Es wird, namentlich im angelsächsischen Sprachraum, meist an erster Stelle genannt und hat die Aktivkohle als Antidot oft ganz verdrängt. Wie ein eingehendes Literaturstudium ausweist, sind weder früher noch später experimentelle Untersuchungen durchgeführt worden, die den Einsatz der Dreierkombination oder gar die Bevorzugung gegenüber der reinen unvermischten Aktivkohle rechtfertigen könnten.

LITERATURVERZEICHNIS ZU ANHANG B

1)	ADLER:	Wien. klin. Wschr. 1912, N. 21, zit. n. KLEMPERER, G.: Ther. d. Gegenw. 61, 337 (1920)
2)	ANDERSEN, A.H.:	Acta pharmacol. (Kbh.) 2, 69 (1946)
3)	ANDERSEN, A.H.:	Acta pharmacol. (Kbh.) 3, 199 (1947)
4)	ANDERSON, J.A.:	in MITCHELL-NELSON: "Textbook of Pediatrics" 4th ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia/London 1948, S. 551
5)		Apha Handy Drug Reference, J. Amer. pharm. Ass., pract. Pharm. Ed. 21, 441 (1960)
6)	ARENA, J.M.:	"Poisoning", C.C. Thomas, Springfield/Ill. 1963, S. 24
7)	ARENA, J.M.:	Clin. Symposia (Ciba) 18, 5 (1966)
8)	BANDLIN, O.:	"Die Gifte und ihre Gegengifte", Richter, Basel 1869/70
9)	BAUR, H. und W. von CLARMANN:	Wien. Med. Wschr. 106, 1053 (1956)
10)	BERTRAND:	Journal de Médecine 1813, zit. n. MEINEKE: Trommsdorf's Journal der Pharmazie Bd. 25, S. 230 (1816)
11)	BIDDER, T.G. and I. SUNSHINE:	J. Amer. med. Ass. 168, 514 (1958)
12)	BIRCH, C.A.:	"Emergencies in Medical Practice", Williams & Wilkins, Edingburgh 1948, S. 6
13)	BOECK, H. von:	in BOEHM, R., B. NAUNYN und H. von BOECK: "Handbuch der Intoxicationen", 2. Aufl., F.C.W. Vogel, Leipzig 1880

14) BORBÉLY, F.: Schweiz. Apoth.-Ztg. 104, 426 (1966)

15) BRAUN, H.: "Handbuch der Therapie", Medica Verlag, Stuttgart 1962

16) BROOKES, V.J. and M.B. JACOBS: "Poisons, Properties, Chemical Identification, Symptoms and Emergency Treatment", 2nd ed., Van-Nostrand, Princeton/N.J. 1956

17) BRUGSCH, H. und O.R. KLIMMER: "Vergiftungen im Kindesalter", 2. Aufl., F. Enke Verlag, Stuttgart 1966

18) BRUNDAGE, A.H.: "A Manual of Toxicology", 4th ed., H. Harrison Co., New York/London 1904, S. 60

19) BUSSY: zit. n. BUCHNER: Repertorium für die Pharmacie 93, 383 (1846)

20) BUSSY: Journ. de Pharm. et de Chim., Aout 1846, 81, zit. n. BUCHNER: Repertorium für die Pharmacie 94, 9 (1846)

21) CALIFORNIA STATE BOARD OF PHARMACY: "Official Antidotes and Label Requirements" Jan. 1, 1952

22) CAMP, W.J.R.: in SMITH, A. and P.L. WERMER: "Modern Treatment" 1st ed., P.B. Hoeber, New York 1953, S. 1090

23) CHANSAREL: Journ. de la société méd. de Bordeaux, Oct. 1838, zit. n. BUCHNER: Repertorium für die Pharmacie 66, 117 (1839)

24) COOPER, P.: "Poisoning by Drugs and Chemicals", Alchemist Publications, London 1958

25) CRACAU: "Gift und Gegengift", H. Dürselen, Leipzig 1887

26) DAVISON, F.R.: "Manual of Toxicology", P.B. Hoeber, New York 1939, S. 17

27) DEICHMANN, W.B. and H.W. GERARDE: "Symptomatology and Therapy of Toxicological Emergencies", Academic Press, New York/London 1964, S. 21

28) DEROBERT, L.: "Intoxications et Maladies Professionnelles", Editions Médicales Flammarion, Paris 1963, S. 48b

29) DONE, A.K.: in MODELL, W.: "Drugs of Choice 1964/65", C.V. Mosby Co., St. Louis 1964, S. 815

30) "Dorland's Illustrated Medical Dictionary", 24th ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia/London 1965, S. 106

31) DREISBACH, R.H.: "Handbook of Poisons", Lange Medical Publications, Los Altos/Calif. 1955, S. 1; 12

32) FABRE, R., R. TRUHAUT et M.-T. RÉGNIER: "Traitement d'urgence des intocications", G. Doin & Cie., Paris 1957, S. 26

33) FLURY, F.: in FLURY, F. und H. ZANGGER: "Lehrbuch der Toxikologie", J. Springer Verlag, Berlin 1928, S. 110

34) FÜHNER, H.: "Medizinische Toxikologie", 3. Aufl., G. Thieme Verlag, Stuttgart 1951, S. 20

35) GARROD, A.B.: Transactions of the Pharmaceutical Society 1846, S. 439

36) GATTNER, H.: in HEILMEYER, L. und G. HOFFMANN: "Rezepttaschenbuch", 12. Aufl., G. Fischer, Stuttgart 1966, S. 437

37) GLEASON, M.N., R.E. GOSSELIN and H.C. HODGE: "Clinical Toxicology of Commercial Products", 2nd ed., The Williams & Wilkins Co., Baltimore 1963

38) GOLDWATER, L.J.: in SAX, N.I.: "Dangerous Properties of Industrial Materials", 2nd ed., Reinhold Publishing Corporation, New York 1963, S. 13

39) GONZALES, T.A., M. VANCE, M. HELPERN and C.J. UMBERGER: "Legal Medicine, Pathology and Toxicology", 2nd ed., Appleton Century Crofts, New York 1954, S. 700

40) GRAHAM: zit. n. GREEF, F.W., Dissertation, Göttingen 1911

41)	GREIF, S. und H. BRAUN:	"Medica Taschenbuch der Vergiftungen", Medica Verlag, Stuttgart 1965
42)	GROÁK, B., L. RÁCZ und J. ERDÖS:	Z. ges. exp. Med. 79, 199 (1931)
43)	HAINES, W. S.:	in PETERSON, F. and W. S. HAINES: "Textbook of Legal Medicine and Toxicology", Vol. II, W. B. Saunders, Philadelphia/New York/London 1904, S. 312
44)	HAMILL, P.:	"Murrell's What to Do in Cases of Poisoning", 13th ed., H. K. Lewis, London 1925, S. 25
45)	HARRISON, T. R. et al.:	"Principles of Internal Medicine", 4th ed., Mc Graw Hill, New York 1962, S. 816
46)	HILL, C. A.:	in TODD, J. W.: "Textbook of Clinical Medicine", Pitman Medical Publishing Co., London 1960, S. 541
47)	HOLT, L. E. and P. H. HOLZ:	J. Pediat. 63, 306 (1963)
48)	HORT:	zit. n. BUCHNER: Repertorium für die Pharmacie 48, 288 (1834)
49)	HUSEMANN, T. und A. HUSEMANN:	"Handbuch der Toxikologie", G. Reimer, Berlin 1862
50)	KAUSCH, O.:	"Die aktive Kohle, ihre Herstellung und Verwendung", Verlag W. Knapp, Halle 1928
51)	KAYE, S.:	"Handbook of Emergency Toxicology", 2nd ed., C. C. Thomas, Springfield/Ill. 1961, S. 23
52)	KLEMPERER, G.:	Ther. d. Gegenw. 61, 337 (1920)
53)	KRUPP, M. A. et al.:	"Physician's Handbook", 13th ed., Lange Medical Publications, Los Altos/Calif. 1964, S. 421
54)	KURZAK:	zit. n. HUSEMANN, T. und A. HUSEMANN: "Handbuch der Toxikologie", G. Reimer, Berlin 1862, S. 513

55) KUSCHINSKI, G. und H. LÜLLMANN: "Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie", G. Thieme, Stuttgart 1964

55a) LEHMAN, A. J.: Quart. Bull. of the Association of Food & Drug Officials of the U.S., 21, 210 (1957), zit. n. BREWER, W. S., A. L. PICCHIONI and L. CHIN: Ariz. Med. 17, 366 (1960)

56) LESCHKE, E.: "Die wichtigsten Vergiftungen, Fortschritte in deren Erkennung und Behandlung", J. F. Lehmann, München 1933

57) LUCAS, G. H. W.: "The Symptoms and Treatment of Acute Poisoning", H. K. Lewis Co., London 1953

58) LUCAS, G. H. W. and R. J. IMRIE: in CONN, H. F.: "Current Therapy", W. B. Saunders, Philadelphia 1966

59) LÜDICKE: zit. n. SOBERNHEIM, J. F.: "Physiologie der Arzneiwirkungen", A. Förstner, Berlin 1843, S. 399

60) MAC NALTY, A. S.: "The British Medical Dictionary", Caxton Publishing Co., London 1961, S. 113

61) MARX, K. F. H.: "Geschichtliche Darstellung der Giftlehre", II. Abt., Göttingen 1829

62) McNALLY, W. D.: "Toxicology", Industrial Medicine, Chicago 1937, S. 13

63) MELLAN, I. and E. MELLAN: "Dictionary of Poisons", Philosphical Library, New York 1958

64) MODI, N. J.: "Modi's Textbook of Medical Jurisprudence", 14th ed., Tripathi, Bombay 1963, S. 486

65) MOESCHLIN, S.: "Klinik und Therapie der Vergiftungen", G. Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Aufl., 1956; 3. Aufl. 1959; 4. Aufl. 1964

66) MOLL, H.: Dtsch. Ärztebl. 61, 2191 (1964)

67) MOREL: zit. n. BOEHM, R., B. NAUNYN und H. von BOECK: "Handbuch der Intoxikationen", Leipzig 1880, S. 375

68) MÜLLER, D. und G. SCHLEUSING: Münch. med. Wschr. 101, 1010 (1959)

69) ORFILA, M.: "Rettungsverfahren bei Vergiftungen und im Scheintode", Berlin 1819

70) PELOUZE: zit. n. BUCHNER: Repertorium für die Pharmacie 53, 311 (1835)

71) PEREIRA, J.: "The Elements of Materia Medica and Therapeutics" 3rd ed., London 1850

72) PHOEBUS, P.: "Anleitung zur ersten Hülfeleistung bei acuten Vergiftungen", Stollberg/Harz 1840, S. 8

73) POLSON, C. J. and R. N. TATTERSALL: "Clinical Toxicology", The English Universities Press Ltd., London 1959

74) PURCHASE, W. B.: "Aids to Forensic Medicine and Toxicology", 13th ed., Baillière, London 1960, S. 176

75) RAND, H.: Journ. de Chim. méd. 1849, S. 658, zit. n. BUCHNER: Repertorium für die Pharmacie, 3. Reihe, 6. Bd., 1850, S. 67

76) ROBERTSON, W. G. A.: "Manual of Medical Jurisprudence and Toxicology", 5th ed., A. & C. Black, London 1925, S. 327

77) RODMAN, M. J.: Physician's Desk Reference 15, 901 (1961)

78) SCHMIDT-WETTER, R.: "Vademecum für Pharmazeuten", 6. Aufl., Ed. Cantor, Aulendorf 1966

79) SCHÜBEL, K.: in GULEKE, N., F. PENZOLDT und R. STINTZING: "Handbuch der gesamten Therapie", Bd. I, Fischer, Jena 1926, S. 668

80) SHOEMAKER, H. A.: J. Amer. pharm. Ass., pract. Pharm. Ed. 21, 140 (1960)

81) SILVER, H. K., C. H. KEMPE and H. B. BRUYN: "Handbook of Pediatrics", 6th ed., Lange Medical Publications, Los Altos/Calif. 1965, S. 556

82)	SIMONS, R.:	J. Amer. pharm. Ass., pract. Pharm. Ed. 21, 129 (1960)
83)	STARKENSTEIN, E.:	in STARKENSTEIN, E., E. ROST und J. POHL: "Tocikologie", Urban & Schwarzenberg, Berlin/Wien 1929
84)	THIENES, C. H. and T. J. HALEY:	"Clinical Toxicology", 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia 1964, S. 343, 344
85)	THOUERY:	zit. n. KLEMPERER, G.: Ther. d. Gegenw. 61, 337 (1920)
86)	U. S. GOVERNMENT PRINTING OFFICE:	"The Ship's Medicine Chest and First Aid at Sea", Miscellaneous Publication No. 9, Washington 1947, S. 237
87)	WARINGTON und WEPPEN:	Annal. der Chem. und Pharm. 55, 241, zit. n. BUCHNER: Repertorium für die Pharmacie 100, 50 (1848)
88)	WEBSTER, R. W.:	"Legal Medicine and Toxicology", W. B. Saunders Co., Philadelphia 1930, S. 330
89)	WIECHOWSKI, W.:	Fortschr. Med. 28, 400 (1910)
90)	WIECHOWSKI, W.:	Ther. d. Gegenw. 63, 121 (1922)

LEBENSLAUF

Am 17. März 1937 wurde ich, Peter Kreutzer, als Sohn des Ingenieurs Hugo Kreutzer und seiner Ehefrau Margarete, geb. Münzing, in Dessau geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Bamberg und Unlingen/Württbg. trat ich 1947 ins Neue Gymnasium Bamberg ein und legte dort im Juni 1956 die Reifeprüfung ab.

Meine praktische pharmazeutische Ausbildung erhielt ich von 1956 bis 1958 in der Löwenapotheke zu Bamberg. Nach Bestehen der Pharmazeutischen Vorprüfung am 16. 9. 1958 in Bayreuth begann ich im Wintersemester 1958/59 an der Universität Würzburg mit dem Studium der Pharmazie und legte dort am 11. 10. 1962 die Pharmazeutische Prüfung ab. Vom Wintersemester 1962/63 bis zum Sommersemester 1963 studierte ich an der Universität Würzburg Lebensmittelchemie. Am 16. 4. 1964 erhielt ich die Bestallung als Apotheker.

Die vorliegende Arbeit begann ich am 2. 11. 1963 am Institut für Pharmakologie und Toxikologie (Vorstand Professor Dr. Dr. W. Neumann) und führte sie an dem inzwischen neugegründeten Institut für Toxikologie und Pharmakologie unter der Leitung von Professor Dr. D. Henschler zu Ende.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe mich bei keiner anderen Fakultät um den Doktorgrad beworben.

A N H A N G C: Zusammenfassung der Befunde zum Einfluß von Antidoten (Kohle, Tannin, Magnesiumoxid) und Antidotkombinationen (Kohle/Magnesiumoxid, Kohle/Tannin, Magnesiumoxid/Tannin und "Universalantidot") auf die Toxizität von in den Mäusemagen instillierten Giften. LD 50 nach LITCHFIELD und WILCOXON (3|6) mit 95%-Vertrauensgrenzen. E.-Q. = Entgiftungsquotient = LD 50 Antidot / LD 50 Kontrollen

	Strychninnitrat	Aconitinnitrat	Colchicin krist.	Coniin-hydrochlorid	Yohimbin-hydrochlorid	Atropin-sulfat	Chinin-hydrochlorid	Nikotinbitartrat 1.	Nikotinbitartrat 2.	Nikotinbitartrat 3.	Parathion (E 605 forte®)
ohne	2,9 (2,3-3,6)	2,1 (1,55-2,85)	20,5 (16-27)	76 (62,5-93)	78 (64,5-94,5)	590 (470-745)	540 (480-608)	98 (80-120)	120 (102-142)	88 (69-111)	22 (18-27)
Kohle	53,0 (44,0-63,5)	11,6 (10,1-13,3)	66,0 (50-88)	300 (240-375)	200 (170-235)	1340 (1100-1640)	1600 (1330-1920)	70 (402-550)	580 (457-736)	380 (316-476)	145 (118-178)
E.-Q.	18,2 (13,7-24,2)	5,5 (4,0-7,6)	3,2 (2,2-4,7)	3,9 (2,9-5,3)	2,6 (2,0-3,4)	2,3 (1,7-3,1)	3,0 (2,4-3,7)	4,8 (3,7-6,2)	4,8 (3,6-6,5)	4,3 (3,2-5,8)	6,6 (4,9-8,9)
Kohle/MgO	50,0 (38,0-66,0)	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	380 (316-476)	- -
E.-Q.	17,2 (12,1-24,7)									4,3 (3,2-5,8)	
Kohle/Tannin	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	540 (425-685)	- -	- -
E.-Q.									4,5 (3,3-6,1)		
Tannin	10,0 (7,6-13,3)	7,2 (5,5-9,4)	36,0 (28-47)	185 (152-226)	- -	- -	1300 (1040-1620)	12 (177-255)	- -	- -	- -
E.-Q.	3,4 (2,4-4,8)	3,4 (2,3-5,1)	1,7 (1,2-2,5)	2,4 (1,9-3,2)			2,4 (1,9-3,0)	2,1 (1,6-2,8)			
MgO/Tannin	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
E.-Q.											
MgO	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	74 (58-93)	- -	- -
E.-Q.									0,6 (0,5-0,8)		
"U.A."	4,8 (3,8-6,0)	2,8 (2,5-3,2)	27,5 (22-35)	115 (91-145)	80 (60-105)	580 (495-680)	750 (590-960)	95 (246-378)	350 (275-440)	- -	29 (23-36)
E.-Q.	1,6 (1,2-2,2)	1,3 (1,0-1,8)	1,3 (0,9-1,9)	1,5 (1,1-2,0)	1,0 (0,7-1,4)	1,0 (0,7-1,4)	1,4 (1,0-1,8)	3,1 (2,3-4,2)	2,9 (2,2-3,8)		1,3 (1,0-1,8)
Literatur-vorschläge für "U.A."	11,15,23,37,38, 41,49	11,37,38,41,44	24,37,38,41,44	11,24,37, 38,41,44	44	11,37,38,41	11,24,37,38,41, 44	,15,23,24,37,38,41,44,49			41

	Pyrethrum und Derris (Parexan^{R})	Acetylsalizyl-säure	Acetophenetidin	Phenobarbital-Natrium (Luminal^{R}-Na)	Glutethimid (Doriden^{R})	Nitrobenzol	Arsenik	Quecksilber(II)chlorid 1.	2.	3.	Cantharidin
ohne	412(335-510)	1400(1250-1570)	1750(1360-2250)	270(231-316)	500(405-615)	800(650-985)	28,0(24,5-32,0)	39(30,5-50,0)	56(47-65)	49(38,2-62,8)	8,5(6,6-10,9)
Kohle	800(600-1050)	2500(1950-3200)	3350(2700-4150)	530(460-610)	1400(1140-1720)	1400(1220-1610)	36,5(28,0-47,5)	78(60,5-100)	82(63-106)	- -	42,0(33,5-52,5)
E.-Q.	2,0(1,4-2,8)	1,8(1,3-2,4)	1,9(1,4-2,7)	2,0(1,6-2,4)	2,8(2,1-3,8)	1,7(1,3-2,3)	1,3(1,0-1,7)	2,0(1,4-2,8)	1,5(1,1-2,0)		4,9(3,7-6,5)
Kohle/MgO										140(122-161)	
E.-Q.	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	2,9(2,1-3,8)	- -
Kohle/Tannin									76(65-89)		
E.-Q.	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1,4(1,1-1,7)	- -	- -
Tannin								44(29,3-66,0)			
E.-Q.	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	1,1(0,7-1,8)	- -	- -	- -
MgO/Tannin										190(148-243)+)	
E.-Q.	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	3,9(2,7-5,5)	- -
MgO								94(70,0-125)	94(78-113)		
E.-Q.	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	2,4(1,6-3,5)	1,7(1,3-2,1)	- -	- -
"U.A."	440(340-560)	2500(2100-2950)	2450(1970-3050)	390(336-452)	610(490-765)	1350(1150-1600)	28,0(22,0-35,0)	310(215-450)	350(275-444)	330(252-430)	56,0(43-73)
E.-Q.	1,1(0,8-1,5)	1,8(1,5-2,2)	1,4(1,0-2,0)	1,5(1,2-1,8)	1,2(0,9-1,7)	1,7(1,3-2,2)	1,0(0,8-1,3)	7,9(5,1-12,4)	6,2(4,7-8,2)	6,7(4,7-9,7)	6,6(4,5-9,6)
Literatur-vorschläge für "U.A."	23,37,41,49	10,11,23,37,38,41	10,11,37,38	11,41	- -	11,24,37,38, 41,44	11,37,38,41	11,23,37,38,41,49			11,37,38,44

+) Zusatzversuch
MgO/Tannin
2 1/2 Std gealtert
290(232-362)
5,9(4,2-8,3)

BÖHLER-DRUCK

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10
Tel. 54143